CyberKnife

Il sistema *CyberKnife* è un'apparecchiatura radiochirurgica non invasiva destinata all'ablazione tumorale. Unica nel suo genere, integra la tecnologia robotica con la guida mediante immagini IGRT (*Image Guided Radiation Therapy*). Molteplici fascetti di radiazioni X da 6MV vengono concentrati all'interno della lesione da distruggere. La distribuzione di dose che ne risulta è progettata per concentrare valori necrotizzanti nel *target*, minimizzando la dose ricevuta dagli organi sani circostanti, particolarmente quelli definiti "critici", perché estremamente radio-ledibili.
Il sistema di guida attraverso le immagini è composto da due detettori al silicio amorfo ortogonali fra loro posti al di sotto del pavimento, che registrano immagini prodotte dall'attraversamento dell'area di interesse da fasci di raggi X originati da due tubi radiogeni opposti e collocati sul soffitto. Il confronto computerizzato di queste immagini a 90° con le relative DRR (*Digitally Reconstructed Radiographies*) prodotte dal *Treatment Planning* consentono un continuo aggiornamento della posizione del paziente e del *target* tumorale.
Il braccio robotizzato con 6 gradi di libertà è così in grado di individuare e correggere sia errori di posizionamento del paziente (errori di *set-up*) sia di spostamento, anche fisiologici (ad esempio respiratori), delle strutture interne (*internal margin*). Attualmente, questa è l'unica apparecchiatura che consente di effettuare monitoraggio e correzione "intra-frazione" sia del *set-up* sia della posizione del *target*. Il sistema è estremamente duttile: per ottenere il perfetto allineamento del paziente, è completato dalla presenza di un lettino di trattamento, anch'esso dotato di 6 possibilità di movimento ed in grado, quindi, di correggere errori sia di traslazione (x;y;z) sia di rotazione.

Workflow del trattamento con CyberKnife

La durata relativamente lunga del trattamento, tipicamente compresa fra 30 e 60 minuti, richiede un posizionamento del paziente in una posizione stabile e confortevole, che viene generalmente ottenuta con l'impiego di materassini modellabili e, per i trattamenti della testa e collo, di maschere termoplastiche.
L'esattezza del trattamento è assicurata dal continuo aggiornamento derivante dal confronto computerizzato tra le immagini registrate e le immagini del piano di trattamento. Vi è quindi necessità di selezionare

strutture che fungano da surrogati del *target*, come la scatola cranica (*Skull traking*), la colonna vertebrale (*Xsight-spine*) o, talora, il *target* stesso, come nel caso di quelli collocati nel contesto del parenchima polmonare (*Xsight-lung*).
In tutte le altre sedi, come surrogato del *target*, vengono impiegati *fiducial* interni (*Fiducial traking*), che fungano da "guide" anche per seguire i movimenti respiratori (*Syncrony*). Tutti questi sistemi di guida assicurano un *traking* 6D.
Come per tutti i trattamenti loco-regionali con finalità ablative, la necessaria precisione non è assicurata solamente da questi sistemi di riconoscimento e di *traking* continuo del *target*, ma anche da un esatto riconoscimento della lesione nelle immagini di progettazione, onde evitare fallimenti dovuti ad una parziale perdita dei contorni della lesione.
L'utilizzo di tecniche d'*imaging* fra loro complementari come TC-RM e PET, opportunamente co-fuse, assicurano il migliore riconoscimento della lesione da distruggere (forma, sede, dimensioni, contorni, mobilità).
Il calcolo della dose "Montecarlo" è un altro elemento di sicurezza, in quanto corregge la dose per le disomogeneità dei tessuti, portando a far coincidere la dose prescritta con quella veramente erogata.
Per queste caratteristiche, il sistema *CyberKnife* si offre come alternativa non invasiva per l'ablazione ed il controllo locale di lesioni neoplastiche in una grande varietà di situazioni cliniche, mostrandosi come una valida alternativa alla chirurgia tradizionale per pazienti o situazioni anatomo-cliniche non suscettibili di resezione chirurgica o per lesioni neoplastiche residuate o recidivate alla chirurgia o alla radioterapia tradizionale.
Nato per il trattamento non invasivo di lesioni intracraniche, ha progressivamente esteso le indicazioni di impiego a molteplici sedi extracraniche, come i tumori spinali e paraspinali (1-3) del polmone (4-6), del pancreas (7), del fegato (8,9), della prostata (10), di recidive pelviche e retroperitoneali di tumori solidi (11).

Tumori primitivi non a piccole cellule del polmone (NSCLC) e metastasi polmonari

Benché la chirurgia rimanga lo standard terapeutico, la SBRT (*Stereoctactic Body Radiotherapy*) ha mostrato una crescente evidenza di risultati con indubbi vantaggi funzionali rispetto alla chirurgia (12).
In Tabella 1 sono riportati i maggiori studi sull'argomento.

Tabella 1 Principali studi pubblicati sulla radioterapia stereotassica (SBRT) per il tumore polmonare NSCLC (13)

Tipo di studio	*N. pz*	*Sede**	*Dose*	*Follow-up mediano mesi*	*Controllo locale*	*Sopravvivenza complessiva*	*Tossicità grado ≥ 3*
Multicentrico retrospettivo	257	P o C	30-84 Gy/ 1-14 fx	38 (2-128)	84% a 5 anni per BED ≥ 100 Gy	47% a 5 anni (71% per operabili, con BED ≥ 100 Gy	5.4% polmonite, 1.0% esofagite, 1.2% dermatite
Multicentrico retrospettivo	138	P o C	30-48 Gy/ 2-4 fx	33	88% mediana 33 mesi	55% a 3 anni	10%
Multicentrico fase II	57	P	45 Gy/ 3 fx	35	92% a 3 anni	60% a 3 anni	26% grado 3, 2% grado 4
Monocentrico retrospettivo	68	P o C	25-40 Gy/ 3-5 fx	17	88% a 3 anni	53% a 3 anni	6% polmonite, 3% fratture costali
Monocentrico fase I, dose escalation	47	P o C	24 Gy/3 fx fino a 72 Gy/3 fx	15	79% mediana 15 mesi	-	11% polmonare, 2% pericardite, 2% dermatite
Multicentrico fase II	70	P o C	60-66 Gy/ 3 fx	17.5	95% a 2 anni	54% a 2 anni	20% (6 casi possibili grado 5)
Monocentrico retrospettivo	27	C o S	40-50 Gy/ 14 fx	17	100% mediana 17 mesi (50 Gy) 57% (4 Gy)	-	11% polmonite grado 2-3/ dolore toracico
Monocentrico retrospettivo	59	P o C	15-67.5 Gy/ 1-5 fx	1-33	90% libero da malattia persistente o ricorrente	86%	0 tox grado 4/5, 7% polmonite grado 1-3
Monocentrico retrospettivo	70	P	45-60 Gy/ 3 fx	15	96% a 2 anni (60 Gy) 78% (45 Gy)	62% a 2 anni	10% tox tardiva, 4% acuta

* P = Periferica; C = Centrale; S = Superiore

Tratta da: Martin A, Gaya A. *Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010* (13)

Vi sono numerose pubblicazioni su esperienze cliniche con *CyberKnife* in tumori periferici primitivi del polmone. Brown et al. (5) hanno trattato 59 NSCLC allo stadio I con schemi radiochirurgici, in 1 sola frazione o in 5 frazioni, con controllo locale del 90% ed OS dell'86%.
Van der Voort et al. (6) hanno pubblicato i risultati su 70 NSCLC allo stadio I trattati con *CyberKnife* in tre frazioni (45-60 Gy) e valori di controllo locale del 96% a 2 anni per le dosi superiori, mentre la OS a 2 anni è del 62% per l'intero gruppo.
I dati derivanti dagli studi che hanno impiegato *CyberKnife* ed altre tecniche di radioterapia stereotassica sono tutti concordi nel segnalare che risultati comparabili con la chirurgia si ottengono solo con valori di BED (*Biological Equivalent Dose*) > 90 Gy (12,14).
In conseguenza delle evidenze derivanti da questi studi retrospettivi o di fase I-II, sono attualmente in corso due studi randomizzati di fase III, destinati a confrontare, per pazienti operabili allo stadio I (A e B) NSCLC, la chirurgia con la radioterapia stereotassica con dosi di 60 Gy in tre frazioni: lo studio olandese ROSEL (*Radiosurgery Or Surgery for Early Lung Cancer*) (15), che utilizza LINAC per la SBRT e lo studio STARS (*International Randomized Study to Compare CyberKnife Stereotactic Radiotherapy With Surgical Resection In Stage I Non-small Cell Lung Cancer*) (16), che impiega invece il *CyberKnife*.
Come per i tumori primitivi, anche per le metastasi polmonari da tumori solidi non esistono al presente studi randomizzati, comunque i risultati pubblicati mostrano dati sovrapponibili a quelli dei primitivi (in particolare, importanza del BED per quanto riguarda il controllo locale) (12).
Brown et al. (5) hanno impiegato il *CyberKnife* per il trattamento stereotassico di metastasi tecnicamente resecabili ed unica sede di ripetizione, raggiungendo valori di controllo locale del 77% a 18 mesi.
In tutti gli studi pubblicati, la tossicità è risultata estremamente modesta.

Metastasi epatiche

Le esperienze ed i risultati in termini di sopravvivenza del MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) sulla resezione chirurgica di metastasi epatiche da neoplasie del colon-retto (17) e sull'ablazione

con radiofrequenza (18) hanno mostrato l'importanza di terapie ablative loco-regionali per le lesioni secondarie del fegato.
Studi di fase I in *dose escalation* sono stati condotti alla *Stanford University* (19) utilizzando il *CyberKnife* per radiochirurgia in seduta singola ottenendo il 68% di controllo locale con limitata tossicità.

Tumori epatici primitivi

Per l'Epatocarcinoma (EC) non suscettibile di resezione chirurgica, la terapia loco-regionale di elezione è rappresentata dall'ablazione in radiofrequenza, seguita dalla PEI e chemio-embolizzazione. Due studi, uno retrospettivo e l'altro di fase I, sull'uso delle SBRT nell'epato e colangiocarcinoma, mostrano controllo locale e sopravvivenza ad un anno > 50% (8,9).
Molte pubblicazioni riferiscono dati sull'EC assieme a quelli di metastasi epatiche. Altri studi recentemente segnalano la vantaggiosa combinazione delle SBRT con la TACE per il trattamento dell'EC. Il gruppo AIRO (Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica) di Radioterapia Stereotassica ha messo a punto uno studio prospettico di fase II per l'EC localmente avanzato con l'impiego della SBRT per pazienti in risposta parziale o malattia stabile dopo trattamento di induzione con Sorafenib. In Tabella 2 sono riportati gli studi di fase I e II relativi all'utilizzo della SBRT nel trattamento dei tumori epatici primitivi e secondari.

Tabella 2 Studi pubblicati sulla radioterapia stereotassica (SBRT) per il tumore del fegato primitivo e secondario (13)

Studio di fase	*N. pazienti*	*Primitivo o metastasi*	*Diametro massimo*	*Dose*	*Controllo locale*	*Sopravvivenza complessiva*	*Tossicità grado ≥ 3*
I/II	37 (60 lesioni)	Primitivo 4, metastasi 56	6 cm	14-26 Gy 1 fx	67% a 18 mesi (81% per lesioni riceventi 20-26 Gy)	72% ad 1 anno	0
I/II	25 (45 lesioni)	Primitivo 11, metastasi 34	7.2 cm	25-37.5 Gy 3-5 fx	82% a 2 anni	54% a 2 anni	16% acuta, 4% tardiva
I (abstract)	20 (26 lesioni)	Primitivo 4, metastasi 22	-	18-30 Gy 3 fx	79% (LC grezzo)	-	0
I/II	47 (63 lesioni)	Metastasi (1-3 lesioni per paziente)	5.8 cm	36-60 Gy 3 fx	92% a 2 anni	30% a 2 anni	2%
Studio retrs.	69 (174 lesioni)	Metastasi (1-6 lesioni per paziente)	12.2 cm	30-55 Gy 7-20 fx	58% a 20 mesi	Mediana 14.5 mesi	0
I	68	Metastasi (1-8 lesioni per paziente)	Volume mediano target: 75 cm^3	27.7-60 Gy 6 fx	71% ad 1 anno	Mediana 17.6 mesi	10% acuta, 1% tardiva (sanguinamento duodenale grado 4)
I	41	Primitivo	Volume mediano target: 173 cm^3	24-54 Gy 6 fx	65% ad 1 anno	51% ad 1 anno	44% acuta, 2% tardiva (sanguinamento gastrointestinale)
Studio retrs.	20	Primitivo	6.5 cm	50 Gy 5-10 fx	PFS 32.5% a 2 anni	43% a 2 anni	0

Tratta da: Martin A, Gaya A. *Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010* (13)

Pancreas

Anche per questa patologia, la chirurgia rimane la terapia standard per i casi operabili che comunque non raggiungono il 20% (20).
La SBRT con *CyberKnife* è stata offerta come terapia loco-regionale per il controllo locale di pazienti inoperabili. Uno studio di fase I di Koong et al. ha mostrato un controllo locale in tutti i casi trattati con 25 Gy in seduta unica (7).
L'esperienza dello stesso gruppo è proseguita con l'impiego della SBRT (25 Gy in seduta unica) come *boost* di un trattamento radiochemioterapico (5-FU) sul primitivo e linfonodi satelliti.
In questo studio si è avuto un controllo locale in tutti i pazienti. Vi è stato però un elevato tasso di progressione a distanza, con una deludente mediana di sopravvivenza di 7.5 mesi (21). Lo stesso gruppo in una più recente revisione della propria casistica riferisce una significativa tossicità a livello duodenale (Tabella 3).

Tabella 3 Tossicità della radioterapia stereotassica (SBRT) per il tumore del pancreas (22)

Gruppo	*Tossicità acuta*	*Tossicità tardiva*	*Note*
Stanford fase I	33% grado 1-2 GI	non riportata	-
Stanford *boost*	69% grado 1-2 GI; 12.5% grado 3 GI	12.5% grado 2 (ulcera duodenale)	-
Stanford Gemcitabina	12.5% grado 2 GI; 6.3% grado 3 GI	31.3% grado 2 GI; 6.3% grado 3 GI; 6.3% grado 4 GI	47% tox tardiva 4-10 mesi dopo SBRT
Danese fase II	79% grado 2 a 14 giorni	18% GI ("severa" mucosite/ulcerazione); 4.5% grado 4 (perforazione gastrica)	Incremento dolore, nausea e diminuzione *Performance Status* a 14 giorni
Beth Israel Deaconess	25% grado 2 GI	4% grado 3 GI; 4% grado3 vascolare	Tossicità riportate solo per i pazienti con malattia localmente avanzata o recidiva locale
Università di Pittsburg	0	non riportata	*Follow-up* limitato
Università di Georgetown	non riportata	7% GI (1 ascesso, 1 ostruzione intestinale)	-

Tratta da: Chang BW, Saif MW. *JOP 2008* (22)

La SBRT per il tumore inoperabile del pancreas conferma comunque in tutti gli studi un'elevata percentuale di controllo locale con valori di mediane di sopravvivenza deludenti per l'incapacità di terapie loco-regionali, anche molto efficaci, di contrastare la diffusione a distanza (Tabella 4).

Tabella 4 Risultati della radioterapia stereotassica (SBRT) per il tumore del pancreas (22)

Gruppo	*Pazienti*	*Precedente RT*	*Dose*	*Controllo locale*	*Controllo a distanza*	*Sopravvivenza mediana (mesi)*	*Sopravvivenza ad 1 anno*
Stanford fase I	15 LA	2/15	15-25 Gy x 1	100% (25 Gy)	0 (25 Gy)	11	NR
Stanford *boost*	16 LA	16/16 (45 Gy con 5-FU)	25 Gy x 1	94%	0	8.3	15%
Stanford Gemcitabina	16 LA	no	25 Gy x 1	81%	0	11.4	50%
Danese fase II	19 LA; 3 LR	no	10 Gy x 3	57% 2 PR	13%	5.7	5%
Beth Israel Deaconess	21 LA 3 LR	no 3/3	8-12 Gy x 3 (per LA, LR)	79% a 8 mesi per LA, LR	55% a 8 mesi per LA, LR	NR	75% a 8 mesi per LA, LR
	8 PM	no	10 Gy x 1	100% a 8.8 mesi	75% a 8.8 mesi		75% a 8.8 mesi
Università di Pittsburg	9 PM	2/9	16-24 Gy x 1	100% a 5 mesi	89% a 5 mesi	NR	NR
Università di Georgetown	28 LR	28/28 dose mediana 50.4 Gy con CHT associata	20-30 Gy in 3-5 frazioni	86% (12/14)	43%	5.3	25% a 8 mesi

Tratta da: Chang BW, Saif MW. *JOP 2008* (22)

Legenda: LA: localmente avanzato; LR: recidiva locale; PM: margini positivi; PR: risposta parziale; NR: non riportato.

Tumori spinali e paraspinali

La radioterapia tradizionale, correntemente usata per il trattamento di neoplasie primitive e secondarie della colonna e paraspinali, trova i suoi limiti nella dose di tolleranza del midollo e della cauda equina, che riduce i valori di dose erogabile al di sotto di quella necessaria per il controllo della lesione neoplastica, limitandosi quindi ad un ruolo solamente palliativo e di breve durata.
Vi sono numerose pubblicazioni che mostrano i risultati dell'uso del *CyberKnife* in questo tipo di patologia (Tabella 5) ed alcune di queste (1) comprendono anche numerosi casi (69%) pretrattati con radioterapia e quindi senza ulteriore possibilità di trattamento con radioterapia convenzionale.
Il controllo locale è riferito del 90% nei pazienti non pretrattati e dell'86% per l'intera casistica.
L'assenza di mielopatia radioindotta è comune a tutte le casistiche riportate. Un solo caso è segnalato nella casistica del centro di Monaco (2).
In conclusione, la radioterapia stereotassica con *CyberKnife* come terapia ablativa loco-regionale appare efficace, raggiungendo elevate percentuali di controllo locale.

Tabella 5 Radioterapia stereotassica (SBRT) di salvataggio per lesioni spinali precedentemente irradiate (23)

N. lesioni trattate/ N. pazienti	*N. lesioni ritrattate/ N. pazienti*	*Follow-up*	*Volume del target*	*Controllo locale*
19/18	19/18	Mediana 12 mesi (4-33)	PTV = GTV + intero corpo vertebrale	95% (18/19)
5/5	5/5	Mediana 6 mesi (1-12)	PTV = GTV + aree sospette per interessamento	100%
8/8	8/8	Media 15.2	PTV = GTV + 3 mm con esclusione del midollo spinale	100%
500/393	344/n.r.	-	-	-

Legenda: PTV: *Planning Tumor Volume*; GTV: *Gross Tumor Volume*.

Tratta da: Sahgal A, Ames C et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009* (23)

Inoltre, essa appare sostanzialmente priva di significativa tossicità in tutti i distretti anatomici in cui è stata impiegata.
In conclusione, dai risultati pubblicati risulta evidente la capacità di raggiungere elevate percentuali di controllo locale con bassa tossicità. Peraltro, le caratteristiche del trattamento radiochirurgico, che realizza una rapida caduta della dose alla periferia della lesione, lo rendono inadatto per il trattamento di lesioni con contorni mal definiti negli studi d'*imaging*, mentre ai fini dei risultati in termini di sopravvivenza è necessaria un'accurata selezione dei pazienti e delle lesioni da trattare.
Le evidenze maggiori non potranno quindi che derivare da studi di fase III, che mettano a confronto la SBRT con le resezioni chirurgiche od altre terapie loco-regionali con finalità ablative.

BIBLIOGRAFIA

1. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine 2007; 32(2):193-199*
2. Wowra B, Zausinger S, Drexler C et al. CyberKnife radiosurgery for malignant spinal tumors: characterization of well-suited patients. *Spine 2008; 33(26):2929-2934*
3. Dodd RL, Ryu MR, Kammerdsupaphon P et al. CyberKnife radiosurgery for benign intradural extramedullary spinal tumors. *Neurosurgery 2006; 58:674-685*
4. Collins BT, Vahdat S, Erickson K et al. Radical cyberknife radiosurgery with tumor tracking: an effective treatment for inoperable small peripheral stage I non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol 2009; 2:1*
5. Brown WT, Wu X, Fowler JF et al. Lung metastases treated by Cyberknife image-guided robotic stereotactic radiosurgery at 41 months. *South Med J 2008; 101(4):376-382*
6. van der Voort van Zyp NC, Prevost JB, Hoogeman MS et al. Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome. *Radiother Oncol 2009; 91(3):296-300*
7. Koong AC, Le QT, Ho A et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58:1017-1021*
8. Choi BO, Jang HS, Kang KM et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol 2006; 36:154-158*

9. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol 2008; 26(4):657-664*
10. King CR, Brooks JD, Gill H et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(4):1043-1048*
11. Kim MS, Choi C et al. Stereotactic body radiation therapy in patients with pelvic recurrence from rectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol 2008 Oct; 38(10):695-700*
12. Onishi H, Shirato H, Nagata Y et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFxSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol 2007; 2(7 Suppl 3):S94-S100*
13. Martin A, Gaya A. Stereotactic body radiotherapy: a review. *Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010 Apr; 22(3):157-72*
14. Casamassima F, Masi L et al. Relevance of biologically equivalent dose values in outcome evaluation of stereotactic radiotherapy for lung nodules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 May 1; 71(1):145-51*
15. Rosel Study: Radiosurgery Or Surgery for operable Early stage non-small cell Lung cancer. *Senan S (NVRO) Version 18 July 2008; Protocol ID: DLCRG 1*
16. International Randomized Study to Compare Cyberknife Stereotactic Radiotherapy With Surgical Resection In Stage I Non-small Cell Lung Cancer (STARS). *Accuray Incorporated Study Chair: Jack Roth, MD Anderson Cancer Center*
17. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg 1999; 230:309-321*
18. Mulier S, Ruers T, Jamart J et al. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? An update. *Dig Surg 2008; 25(6):445-460*
19. Anderson EM, Koong A, Yang G et al. Phase I dose escalation study of stereotactic radiosurgery for liver malignancies (poster presentation). *Proceedings of the ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium Orlando, Florida, USA, 19-21 January 2007*
20. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg 1993 Jan; 165(1):68-72 discussion 72-3*
21. Koong AC, Christofferson E, Le QT et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63:320-323*

22. Chang BW, Saif MW. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in pancreatic cancer: is it ready for prime time? *JOP 2008 Nov 3; 9(6):676-82*
23. Sahgal A, Ames C et al. Stereotactic body radiotherapy is effective salvage therapy for patients with prior radiation of spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Jul 1; 74(3):723-31*

3.0 APPLICAZIONI CLINICHE NELLE DIVERSE PATOLOGIE ONCOLOGICHE

3.1 Neoplasie parti molli

Sarcomi delle parti molli

Nel 2009, l'incidenza dei sarcomi delle parti molli negli USA è stata di 10.660 casi con una mortalità annua pari a 3.820 casi, includendo sia gli adulti sia i bambini (1). La sede anatomica d'insorgenza rappresenta un'importante variabile, che influenza il trattamento e l'esito della malattia. I sarcomi delle parti molli hanno la maggiore incidenza negli arti, che rappresentano la sede d'insorgenza nel 60% dei casi, seguono i GIST (25%), i sarcomi del retroperitoneo (15-20%) e della testa-collo (9%).

La chirurgia rappresenta il trattamento d'elezione dei sarcomi delle parti molli.

La resezione deve essere condotta con un margine di 2-3 cm, ma margini più limitati possono essere considerati efficaci, quando i pazienti vengono sottoposti a radioterapia post-operatoria (2). Una resezione chirurgica che venga effettuata con margini positivi comporta un'alta percentuale di recidive locali ed una diminuita sopravvivenza libera da malattia (3,4). La radioterapia adiuvante va considerata per margini di sezione < 1 cm o margini positivi in prossimità di ossa, vasi sanguigni o nervi.

Studi randomizzati hanno chiaramente dimostrato un'efficacia della radioterapia nel trattamento dei sarcomi delle parti molli degli arti (4,5). Uno studio randomizzato effettuato dal *Canadian Sarcoma Group* ha dimostrato un impatto favorevole della radioterapia sul controllo locale di malattia e sulla progressione libera da malattia, sia con radioterapia pre-operatoria sia post-operatoria, in pazienti con sarcoma delle parti molli primitivo o recidivo degli arti (5). Comunque, la radioterapia pre-operatoria è stata gravata da una maggiore incidenza di complicanze di guarigione della ferita (35% vs 17%) nei confronti della radioterapia post-operatoria. Anche la brachiterapia, in uno studio prospettico randomizzato, si è dimostrata efficace in termini di controllo locale a 5 anni: 82% e 69% nel gruppo trattato ed in quello di controllo, rispettivamente (6).

In sarcomi di grosse dimensioni (8-10 cm) e *high grade*, il rischio di recidive locali è molto elevato e debbono essere considerati per una terapia pre-operatoria. Come pure i sarcomi che per dimensione, sede (extracompartimentale, multicompartimentale, infiltrazione di osso, vasi o nervi) vengono considerati non resecabili perché destinati a demolizioni eccessive, che comprometterebbero la funzionalità dell'arto ovvero amputazione o disarticolazione.
In questi pazienti è stata proposta una chemioterapia o chemioradioterapia, specialmente per quelli con sarcomi delle parti molli che si sono dimostrati chemiosensibili (7). Sebbene alcuni pazienti abbiano tratto un beneficio da queste terapie, vi sono due considerazioni:

- sono state descritte delle tossicità d'intensità elevata;
- non sempre il trattamento neoadiuvante si è dimostrato così efficace da ottenere una riduzione tale della massa tumorale da rendere possibile un trattamento conservativo anziché demolitivo (8).

Sulla base di queste premesse, è apparso del tutto logico rivolgere l'attenzione al trattamento perfusionale, che possiede in questi casi un razionale ineccepibile:

- l'impiego della circolazione extracorporea consente di utilizzare dosi elevate di farmaci antiblastici, fino a 10-20 volte la dose massima sistemica, che si distribuiscono all'interno di tutto l'arto senza provocare tossicità rilevante, né loco-regionale né sistemica;
- l'ipertermia produce, un effetto tumoricida selettivo, che si manifesta in maniera sinergistica quando essa viene associata a taluni farmaci antineoplastici;
- la riduzione volumetrica del tumore indotta dalla perfusione può, in pratica, tradursi nella possibilità di conservare arti altrimenti destinati alla demolizione.

La perfusione ipertermico-antiblastica ha assunto un ruolo di rilevanza eccezionale nel trattamento dei sarcomi delle parti molli degli arti con l'introduzione nella pratica clinica del TNFα da parte di Lienard e Lejeune (9) (vedi cap. 2.1).
Un'ulteriore evoluzione è stata registrata quando si è messo in evidenza che su 246 pazienti arruolati in quattro studi nel corso di 10 anni si è ottenuta, impiegando il TNFα alla dose di 2-4 mg, la conservazione dell'arto nel 71% di quelli che, secondo il parere di un Comitato di revisione indipendente, sarebbero stati altrimenti destinati all'amputazione (87%) ovvero a resezioni debilitanti (13%).

Successivamente, è stato condotto uno studio italiano di fase I - II che ha dimostrato che l'associazione dell'Adriamicina (8.5 mg/l volume dell'arto) ed 1 mg di TNFα era in grado di fornire risposte tumorali equivalenti all'associazione di Melphalan (10 mg/l volume dell'arto) e 3-4 mg di TNFα.
Infatti, in 30 pazienti candidati all'amputazione per sarcomi extracompartimentali o multicompartimentali o con infiltrazione dell'osso o del nervo sciatico o con lesioni multiple, si sono ottenute risposte tumorali (82% RC + RP) che hanno permesso di salvare l'arto nel 77% dei casi con una sopravvivenza a 5 anni del 69% (10).
Questi dati sono stati confermati in una casistica di 75 pazienti arruolati nell'ambito della SITILO, tutti trattati con Adriamicina (8.5 mg/l volume di arto perfuso) ed 1 mg di TNFα. Le risposte complete sono state pari al 34%, le parziali al 48%, con una risposta obiettiva dell'82% (11).
Queste risposte hanno consentito di effettuare una chirurgia conservativa nell'85.3% in pazienti destinati altrimenti ad una chirurgia demolitiva od altamente invalidante la funzionalità dell'arto. Il controllo loco-regionale è stato del 63%, con una sopravvivenza libera da malattia e globale a 5 anni pari al 36.7% e 61.6%, rispettivamente. In questo lavoro è stato dimostrato che la risposta completa è maggiormente legata al livello della temperatura tumorale ($> 41°C$ vs $\leq 41°C$). Infatti, nei pazienti trattati con temperatura tumorale elevata è stata riscontrata una risposta completa pari al 56.7%, mentre nei pazienti trattati con temperatura tumorale $\leq 41°C$ la risposta completa è stata pari al 17.6%. Mentre di nessuna rilevanza è stata la dose del TNF (11).
Nella Tabella 1 è rappresentata una rassegna degli studi pubblicati che hanno portato all'approvazione del TNFα da parte dell'EMEA nel 1998.
In questi studi clinici multicentrici la risposta obiettiva media è stata pari al 76%, con una percentuale di salvataggio dell'arto pari all'82%.
Inoltre, è riportata la maggior parte delle casistiche pubblicate, che confermano i risultati delle prime esperienze, con una risposta obiettiva media del 76% (58%-91%) e con una percentuale media di salvataggio dell'arto pari all'84% (58%-97%). Attualmente, la perfusione con TNFα nel trattamento dei sarcomi delle parti molli degli arti viene effettuata in 35 Centri europei ed in 6 italiani affiliati alla SITILO. Le casistiche accumulate con questa metodica confermano il ruolo determinante della perfusione ipertermico-antiblastica nel trattamento neoadiuvante dei sarcomi delle parti molli degli arti, localmente avanzati.

Tabella 1 Risultati dell'associazione TNFα-Melphalan (M) o Doxorubicina (DOX) nei sarcomi non resecabili degli arti

Studi	*Pazienti*	*RC*	*RP*	*NC/PM*	*Arti salvati*	
Farmaci	*(%)*	*(%)*	*(%)*	*(%)*	*(%)*	*Referenze*
Studi Pilota Multicentrici						
TNF + IFN + M	20	55	40	5	90	12
TNF + IFN + M	59	18	64	18	84	13
		36	51	13		
TNF ± IFN + M	195	18	57	25	82	14
		29	53	18		
TNF ± IFN + M	270	28	48	24	76	15
	196	17	48	35	71	
Studi Monocentrici						
TNF ± IFN + M	35	37	54	9	85	16
TNF + IFN + M	34	35	59	6	85	17
TNF + DOX	20	26	64	10	85	18
TNF ± IFN + M	22	18	64	18	77	19
TNF ± IFN + M	55				84	20
TNF ± IFN + M	49	8	55	37	58	21
TNF ± IFN + M	29	38	38	18	76	22
TNF ± IFN + M	64	42	45	13	82	23
TNF ± IFN + M	29	20	50	30	65	24
TNF ± IFN + M	37	16	68	16	97	25
TNF + DOX	21	5	57	38	71	26
		55	35	10		
TNF + DOX	75	34	48	18	85	11
TNF ± IFN + M	217	18	51	31	87	27
		26	49	25		
TNF + M	100	49	17	34	87	28
		35	22	43		
TNF ± IFN + M	240	24	50	26	82	29

RC = Risposta Completa
RP = Risposta Parziale
NC/PM = Nessun Cambiamento/Progressione della Malattia

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin 2009 Jul-Aug; 59 (4): 225-49*
2. Kim B, Chen YL, Kirsch DG et al. An effective 3D target volume for preoperative radiotherapy in extremities soft tissue sarcoma and the effect of margin with a local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; Epub ahead of print*
3. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol 1996 May; 14 (5):1679-89*
4. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol 1998 Jan; 16(1):197-203*
5. O'Sullivan D, Davis A, Turcotte R et al. Five-years results of a randomized phase III trial of pre-operative vs. post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol 2004; 22(14):9007*
6. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH et al. Long term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol 1996; 14:859-868*
7. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high risk, high grade, soft tissue sarcoma of the extremities and body wall: radiation therapy oncology group trial 9514. *J Clin Oncol 2006, 24 (4):619-625*
8. Pisters Pw, Ballo HT, Patel SR. Preoperative chemoradiation treatment strategies for localized sarcoma. *Ann Surg Oncol 2002; 9:535-542*
9. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Lejeune F et al. High dose recombinant tumor necrosis factor alpha in perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol 1992; 10:52-60*
10. Di Filippo F, Garinei R, Anzà M et al. Doxorubicin in isolation limb perfusion in the treatment of the advanced limb soft tissue sarcoma. *J Exp Clin Cancer Res 2003; 22:81-7*
11. Di Filippo F, Giacomini P, Rossi CR et al. Hyperthermic isolated perfusion with tumor necrosis factor alpha and doxorubicin for the treatment of limb-threatening soft tissue sarcoma: the experience of the Italian Society of Integrated Locoregional Treatment in Oncology (SITILO). *In Vivo 2009; 23:363-368*
12. Eggermont AMM, Lienard D, Schraffordt Koops H et al. Treatment of irresectable soft tissue sarcomas of the limbs by isolation perfusion with high dose TNF-alpha in combination with interferon-gamma and melphalan. *In: Fiers W, Buurman WA, eds. Tumor Necrosis Factor:*

Molecular and Cellular Biology and Clinical Relevance. Basel Karger, 1993:239-243

13. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Lienard D et al. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor-alpha in combination with interferon-gamma and melphalan for nonresectable extremity soft tissue sarcomas: a multicenter trial. *J Clin Oncol 1996; 14:2653-2665*
14. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg 1996; 224:756-64*
15. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klaase JM et al. Limb salvage by isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan for locally advanced extremity soft tissue sarcomas: results of 270 perfusions in 246 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 11:497*
16. Gutman M, Inbar M, Lev-Shlush D et al. High dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan administered via isolated limb perfusion for advanced limb soft tissue sarcoma results in a > 90% response rate and limb preservation. *Cancer 1997; 79:1129-1137*
17. Olieman AF, Pras E, van Ginkel RJ et al. Feasibility and efficacy of external beam radiotherapy after hyperthermic isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan for limb-saving treatment in locally advanced extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40:807-814*
18. Rossi CR, Foletto M, Di Filippo F et al. Soft tissue limb sarcomas: Italian clinical trials with hyperthermic antiblastic perfusion. *Cancer 1999; 86:1742-1749*
19. Lejeune FJ, Pujol N, Lienard D et al. Limb salvage by neoadjuvant isolated perfusion with TNFalpha and melphalan for non-resectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Eur J Surg Oncol 2000; 26:669-678*
20. Hohenberger P, Kettelhack C, Hermann A et al. Functional outcome after preoperative isolated limb perfusion with RhTNFalpha/melphalan for high-grade extremity sarcoma. *Eur J Cancer 2001; 37:S34-S35*
21. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE et al. Isolated limb perfusion with TNFalpha and melphalan for irresectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Ann Surg Oncol 2003; 10:S36*
22. van Etten B, van Geel AN, de Wilt JH et al. Fifty tumor necrosis factor-based isolated limb perfusions for limb salvage in patients older than 75 years with limb-threatening soft tissue sarcomas and other extremity tumors. *Ann Surg Oncol 2003; 10:32-37*
23. Grünhagen DJ, Brunstein F, Graveland WJ et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan prevents amputation in patients with multiple sarcomas in arm or leg. *Ann Surg Oncol 2005; 12:473-479*

24. Lans TE, Grünhagen DJ, de Wilt JH et al. Isolated limb perfusions with tumor necrosis factor and melphalan for locally recurrent soft tissue sarcoma in previously irradiated limbs. *Ann Surg Oncol 2005; 12:406-11*
25. Grünhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ et al. The palliative value of tumor necrosis factor alpha-based isolated limb perfusion in patients with metastatic sarcoma and melanoma. *Cancer 2006; 106:156-162*
26. Rossi CR, Mocellin S, Pilati P et al. Hyperthermic isolated perfusion with low-dose tumor necrosis factor alpha and doxorubicin for the treatment of limb-threatening soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol 2005; 12:398-405*
27. Grünhagen DJ, Brunstein F, Verhoef C et al. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with TNFalpha and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer March 15, 2006*
28. Bonvalot S, Laplanche A, Lejeune F et al. Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF-alpha be better? *Ann Oncol 2005; 16:1061-1068*
29. Grünhagen DJ, de Wilt JH, van Geel AN et al. TNF dose reduction in isolated limb perfusion. *Eur J Surg Oncol 2005; 31:1011-1019*

Melanomi dell'arto

Premessa

Le metastasi in transito nei pazienti affetti da melanoma cutaneo hanno un'incidenza che varia tra il 2% ed il 20% circa, a seconda dello stadio del paziente alla diagnosi (1).

I pazienti che presentano questa situazione clinica sono classificati come stadio III del sistema TNM e la loro prognosi varia in funzione della presenza di metastasi nei linfonodi regionali. La sopravvivenza a 5 anni è rispettivamente del 27% e del 53% per i pazienti con o senza interessamento linfonodale (1).

Il trattamento di prima scelta per i pazienti con metastasi in transito da melanoma è l'exeresi chirurgica. Quando la malattia non è più resecabile, per ripetute exeresi a seguito di recidive o per lo stato particolarmente avanzato della malattia in sede locale, il trattamento medico con chemioterapia sistemica od iniezione intratumorale di farmaci citotossici ha dato risultati modesti. Nei pazienti non più trattabili chirurgicamente, i trattamenti loco-regionali si sono dimostrati più efficaci, in particolare l'elettrochemioterapia (ECT) e, per i pazienti con malattia confinata agli arti, la perfusione isolata di arto (PIA) e l'infusione isolata di arto (IIA).

In questo capitolo, saranno discusse le indicazioni, i risultati e le prospettive dell'ECT e dei trattamenti loco-regionali perfusivi ed infusivi nei pazienti con metastasi in transito da melanoma cutaneo.

Elettrochemioterapia

L'ECT rappresenta una valida opzione terapeutica sia per le metastasi in transito sia per quelle cutanee a distanza in pazienti con melanoma, non candidabili ad altri approcci di tipo sistemico o loco-regionale. Questa procedura è basata sull'associazione dell'elettroporazione cellulare, ottenuta per mezzo di elettrodi che generano impulsi ad alta intensità, con la chemioterapia (Bleomicina e Cisplatino). L'ECT è in grado di ottenere un buon controllo locale della malattia, a fronte di una tossicità contenuta ed è per questo particolarmente indicata nei pazienti che necessitano di un'efficace palliazione. L'ECT viene generalmente eseguita in regime di *day-surgery* con anestesia locale associata o meno a sedazione; i chemioterapici sono somministrati per via endovenosa (Bleomicina) od attraverso iniezioni intratumorali (Cisplatino o Bleomicina), ad un dosaggio variabile in funzione della superficie corporea e delle dimensioni dei noduli tumorali. Gli impulsi

elettrici derivano da elettrodi ad aghi paralleli od esagonali o da un elettrodo piatto connesso ad un generatore di impulsi.
Lo studio ESOPE (*European Standard Operating Procedure on Electochemotherapy*) ha arruolato 41 pazienti con metastasi cutanee/sottocutanee da tumori solidi di dimensioni < 3 cm. Questo studio ha evidenziato una risposta completa nel 74% dei noduli trattati (*target lesion*) con un controllo locale della malattia a 5 mesi in circa l'80% dei noduli (2). Questi risultati sono stati confermati in uno studio clinico prospettico, che ha inoltre evidenziato la validità dell'ECT nel migliorare la qualità di vita dei pazienti (3). I risultati degli studi fino ad ora riportati in letteratura indicano risposte complete tra il 9% e l'89% dei noduli trattati (3). Presso il Dipartimento di Oncologia dell'Università di Padova, su 50 pazienti con melanoma è stata osservata una risposta completa del 47% dopo il primo trattamento e del 64% dopo trattamenti successivi: (27 pazienti sono stati sottoposti a due sedute di ECT e 6 a più di 6 procedure). I fattori predittivi indipendenti di risposta all'ECT sono la dimensione (risposte complete inferiori per dimensioni > 3 cm) ed il numero dei noduli; fattori prognostici indipendenti per il controllo locale della malattia e la sopravvivenza sono rispettivamente il numero di sedute di ECT e lo spessore del melanoma primitivo (4).
Attualmente, i principali limiti all'efficacia della tecnica sembrano essere legati alle dimensioni dei noduli (> 3 cm), al coinvolgimento di ampie superfici corporee difficilmente aggredibili nel periodo di efficacia del farmaco (da 8 a 20 minuti dall'iniezione) ed all'anamnesi di precedente radioterapia nella sede del trattamento.
Le prospettive a breve termine per il miglioramento dell'efficacia dell'ECT si basano soprattutto sullo sviluppo di nuove tecnologie, come ad esempio l'aumento delle dimensioni degli elettrodi e la definizione di campi elettrici a geometria variabile.

Perfusione isolata di arto

La PIA è indicata nel caso di melanoma localmente avanzato degli arti o dopo ripetute recidive locali, che generalmente si verificano con intervalli liberi da malattia sempre più brevi (vedi cap. 2.1).
Il farmaco di riferimento per la perfusione è il Melphalan, che consente di ottenere una risposta globale in circa l'80% dei casi trattati, con il 50% di risposte complete. La tossicità dopo perfusione esita in danni permanenti nel 10% dei pazienti, con la necessità di eseguire un'amputazione nello 0.5-1% dei casi (5).

Quando le metastasi in transito si presentano in stadio particolarmente avanzato per estensione e dimensioni, può essere utile associare al Melphalan il *Tumor Necrosis Factor* (TNF) ricombinante. Studi sperimentali hanno dimostrato un possibile effetto del TNF sulla vascolarizzazione, con un conseguente maggiore accesso del farmaco alle metastasi. Studi prospettici di fase II hanno riportato un maggior tasso di risposte complete per i pazienti trattati con l'associazione di TNF e Melphalan rispetto a quelli trattati con solo Melphalan (5). Sorprendentemente, due studi randomizzati di fase III non hanno confermato questo risultato (5). Tuttavia, il recente studio dell'*American College of Surgeons* è stato ampiamente criticato per varie ragioni di tipo metodologico quali la valutazione della risposta troppo precoce e la mancanza di stratificazione nella randomizzazione. Inoltre, il tasso di risposta completa riportato dagli Autori (25%) è molto inferiore rispetto a quello riportato in letteratura da studi prospettici di fase II e retrospettivi (60-80%) (6). Per questi motivi, la maggior parte degli Autori consiglia tuttora l'associazione di Melphalan e TNF, in particolare in caso di malattia avanzata (*bulky*) con noduli molto numerosi e/o di diametro > 3 cm.

Il principale fattore predittivo di risposta alla perfusione è lo stadio della malattia: pazienti con metastasi ai linfonodi regionali mostrano tassi di risposta inferiori rispetto a quelli che presentano solo malattia in transito (7). Sono stati studiati anche fattori predittivi di risposta di tipo molecolare come ad esempio l'aumentata espressione di un polipeptide attivatore dei monociti (EMAP-II).

Esistono pochi studi che confrontino i risultati a distanza della PIA con o senza TNF nel lungo periodo. Circa un paziente su tre ottiene una risposta completa duratura, ma non è chiaro se la superiorità di risposta ottenuta con l'associazione di TNF e Melphalan possa portare ad un maggior tempo libero da malattia locale rispetto al solo Melphalan (5).

Anche il dosaggio del TNF per la PIA è un problema tutt'ora aperto. Sembra, infatti, che con basse dosi di TNF (0.5-1.0 mg) si possano ottenere risultati clinici simili a quelli raggiunti con alte dosi iniziali (3.0-4.0 mg) (5). Infatti, basse dosi di TNF sembrano sufficienti per saturare i recettori di questa citochina all'interno dell'arto. L'utilizzo delle basse dosi rappresenta, pertanto, un'opzione terapeutica valida, con possibili vantaggi in termini di tossicità e spesa sanitaria.

Ancora non definito, infine, è se esista una terapia adiuvante valida in grado di potenziare gli effetti della perfusione con il TNF.

Recentemente, è stato suggerito che l'utilizzo di interferone a basse dosi, in grado di interagire sinergicamente con il TNF per i suoi possibili effetti sulla vascolarizzazione tumorale, potrebbe prolungare il tempo libero da malattia locale con tossicità accettabile (8).

Infusione isolata di arto

L'IIA è una tecnica più semplice e meno invasiva rispetto alla PIA, messa a punto negli anni '90 presso la *Sydney Melanoma Unit* in Australia, con l'obiettivo di ridurre la morbidità legata alla PIA mantenendone i benefici. Brevemente, dal punto di vista tecnico, l'IIA si differenzia dalla PIA per la cannulazione dei vasi secondo la procedura di Seldinger, per il ridotto flusso (i cateteri vascolari hanno diametro inferiore a quelli utilizzati nella PIA), per la durata più breve, per la condizione di ipossia in cui l'arto viene posto e per la più facile ripetibilità (9,10). Inoltre, è stata descritta una variante tecnica dell'IIA (*stop-flow*), che prevede il posizionamento di cateteri a palloncino per l'isolamento vascolare, impedendo così la fuga del farmaco verso la circolazione sistemica.

Nei pazienti con melanoma, così come per la perfusione, anche nell'IIA il farmaco di riferimento è il Melphalan. Nell'infusione, l'effetto del Melphalan è sinergisticamente potenziato da una lieve ipertermia (38°-39°C), dall'ipossia e conseguente acidosi e dal lento flusso che sembra favorire la captazione del farmaco nel tessuto.

Nei pazienti con metastasi in transito da melanoma, la risposta tumorale globale dopo IIA è stata di circa il 60-80% con un tasso di risposte complete intorno al 25-45%. In particolare, lo studio di maggiori dimensioni (*Sydney Melanoma Unit*, 393 pazienti) riporta un tasso di risposta completa del 38% e di risposta parziale del 46%. Tra i fattori predittivi di risposta, analogamente a quanto si osserva per la perfusione, lo stadio della malattia sembra essere il più rilevante (risposta completa nell'83% dei casi con malattia limitata all'arto, rispetto al 23% riportato per i pazienti che presentano anche metastasi a distanza). Altri predittori indipendenti di risposta sono: il grado di ipossia e la tossicità locale e sistemica dopo trattamento; i pazienti con tossicità superiori hanno maggiori probabilità di risposta. Sono stati studiati anche fattori di tipo molecolare: sembra che l'alta espressione di p16 (un regolatore del ciclo cellulare) e l'assenza di attivazione di B-RAF (una proteina della via delle MAP chinasi, coinvolta nella trasduzione del segnale fitogenico dalla membrana cellulare al nucleo) correlino con una migliore risposta dopo infusione isolata di arto.

L'infusione, a differenza della perfusione isolata di arto, può essere eseguita nei pazienti in trattamento sistemico e, con buona sicurezza, nei pazienti con comorbidità, compresi quelli che presentano vasculopatia degli arti periferici.
Le prospettive a breve termine per migliorare l'uso clinico della IIA si incentrano sull'associazione del Melphalan con altri farmaci, come ad esempio l'ADH-1 (un farmaco selettivo per molecole di adesione endoteliali): uno studio di fase II ha evidenziato risposte cliniche che sembrano superiori a quelle ottenute tradizionalmente (11).

Conclusioni

La PIA è la metodica che fornisce il più alto tasso di risposta clinica nei pazienti affetti da metastasi in transito degli arti, in particolare nel caso di malattia localmente avanzata (*bulky*) grazie all'uso del TNF. L'IIA rappresenta una alternativa tecnicamente più semplice della PIA che fornisce però un tasso di risposta inferiore. Infine, l'ECT può essere applicata alle regioni del tronco e del capo-collo e, nei casi di mancata efficacia delle altre opzioni terapeutiche (chirurgia, PIA, IIA), a livello degli arti consentendo una migliore qualità di vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Coit D, Ferrone C. Recurrent regional metastases of melanoma. In Cutaneous Melanoma, *editor: Quality Medical Publishing I St Louis, Missouri; 2009 p 487-98*
2. Cemazar M, Miklavcic D, Mir LM, Belehradek J Jr, Bonnay M, Fourcault D, Sersa G. Electrochemotherapy of tumours resistant to cisplatin: a study in a murine tumour model. *Eur J Cancer 2001; 37:1166-72*
3. Campana LG, Mocellin S, Basso M, Puccetti O, De Salvo GL, Chiarion-Sileni V et al. Bleomycin-based electrochemotherapy: Clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. *Ann Surg Oncol 2009; 16:191-9*
4. Campana LG, Pasquali S, Basso M, Mocellin S, Vecchiato A, Chiarion Sileni V, Corti L, Nitti D, Rossi CR. Electrochemotherapy: clinical outcome and predictive factors from a single institution experience on 50 melanoma patients. *Ann Surg Oncol 2010; S1:106*
5. Rossi CR, Pasquali S, Mocellin S, Vecchiato A, Campana LG, Pilati P, Zanon A, Nitti D. Long-term Results of melphalan-based Isolated Limb

Perfusion with or without low-dose TNF for In-Transit Melanoma Metastases. *Ann Surg Oncol 2010; Epub ahead of print*
6. Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, Ross MI, Briele HA, Noyes RD, et al. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American college of surgeons oncology group trial Z0020. *J Clin Oncol 2006; 24:4196-201*
7. Sanki A, Kam PC, Thompson JF. Long-term results of hyperthermic, isolated limb perfusion for melanoma: A reflection of tumor biology. *Ann Surg 2007; 245:591-6*
8. Rossi CR, Russano F, Mocellin S, Chiarion-Sileni V, Foletto M, Pilati P et al. TNF-based isolated limb perfusion followed by consolidation biotherapy with systemic low-dose interferon alpha 2b in patients with in-transit melanoma metastases: A pilot trial. *Ann Surg Oncol 2008; 15:1218-23*
9. Kroon HM, Thompson JF. Isolated limb infusion: a review. *J Surg Oncol 2009; 100:169-77*
10. Kroon HM, Moncrieff M, Kam PC, Thompson JF. Outcomes following isolated limb infusion for melanoma. A 14-year experience. *Ann Surg Oncol 2008; 15:3003-13*
11. Beasley GM, McMahon N, Sanders G, Coleman A, Padussis J, Zager JS et al. Final results of a prospective multi-center phase II trial of systemic ADH-1 in combination with melphalan via isolated limb infusion (M-ILI) in patients with advanced extremity melanoma. *Ann Surg Oncol 2010; 48:S21*

3.2 Neoplasie peritoneali

Mesoteliomi

Il Mesotelioma Peritoneale (MP) è una neoplasia rara, che rappresenta il 20-30% dei 2.200-2.500 casi di mesotelioma diagnosticati ogni anno negli Stati Uniti. Negli ultimi anni, l'incidenza di mesotelioma è in aumento nel mondo occidentale, con un picco previsto entro i prossimi 20 anni, a causa della diffusione ambientale di asbesto negli ultimi decenni e del lungo periodo di latenza tra l'esposizione e l'insorgenza della malattia (1).
Le varianti di MP e la relativa frequenza sono illustrate in Tabella 1.

Tabella 1 Mesotelioma Peritoneale: classificazione clinico-patologica

Classificazione			*Prevalenza*
Morfologica	***Clinica***	***Istologica***	
Localizzato	Benigno	Tumore adenomatoide	raro
		Tumore fibroso solitario	raro
Diffuso	*Border-line*	Multicistico	raro
		Papillare ben differenziato	raro
	Maligno	Epiteliale	75%
		• tubulo-papillare	
		• solido	
		Bifasico (misto)	6%
		Sarcomatoide	13%
		Indifferenziato	6%
		• desmoplastico	
		• linfo-istiocitoide	
		• a piccole cellule	
		• deciduoide	

Le forme *border-line* e maligne sono quelle di maggiore interesse clinico. La malattia si presenta generalmente in uno stadio avanzato, con ascite, dolore, masse addominali e sintomi sistemici. Dal punto di vista patologico, il MP è caratterizzato da noduli peritoneali multipli, che progrediscono a formare masse e placche che interessano diffusamente la superficie peritoneale fino ad infiltrare profondamente i tessuti sottostanti (2,3). La prognosi del MP prima dell'avvento del trattamento integrato loco-regionale appariva invariabilmente infausta,

con una sopravvivenza mediana di appena 12 mesi dopo chemioterapia sistemica e/o chirurgia palliativa (3). Recentemente, un nuovo antimetabolita, il Pemetrexed, ha dimostrato discreta attività sistemica, sia in monoterapia sia in combinazione con Cisplatino, Carboplatino o Gemcitabina, ma con sopravvivenze non oltre i 10-26 mesi (4,5).

Caratterizzazione biologica

Anche a causa della sua rarità, gli aspetti cellulari e molecolari del MP sono stati indagati solo negli ultimi anni. Recenti esperienze hanno evidenziato la presenza di fattori di citoprotezione e, in particolare, un'elevata espressione di proteine anti-apoptotiche della famiglia delle IAP (6) e di meccanismi di mantenimento dei telomeri (quali telomerasi), la cui attivazione si è dimostrata essere un fattore prognostico sfavorevole (7). Per quanto concerne i recettori tirosin-chinasici (RTK), uno studio condotto presso l'Istituto Tumori di Milano ha evidenziato un alto livello di espressione ed attivazione di EGFR e PDGFRB, sostenuta probabilmente da un *loop* autocrino/paracrino, nonché l'attivazione degli effettori a valle, con un possibile ruolo chiave esercitato da mTOR (8). Altri studi hanno sottolineato l'importanza della perdita di espressione di p16 e di alterazioni del *pathway* dell'ubiquitina-proteasoma nel determinare l'aggressività e la resistenza alla terapia del MP (8).

Trattamento loco-regionale

La tendenza del MP a rimanere entro i limiti della cavità addominale per tutto il decorso clinico (fino nel 78% dei casi in studi autoptici) costituisce il presupposto per un approccio integrato di chirurgia cito-riduttiva (CCR) e chemioipertermia intraperitoneale (3). I risultati clinici di tale strategia terapeutica sono stati pubblicati da un ristretto numero di Centri solo dopo il 2000. I più recenti aggiornamenti di 12 casistiche mono-istituzionali, uno studio multi-centrico italiano ed uno internazionale sono illustrati in Tabella 2 (9-22).

Tabella 2 Mesotelioma Peritoneale: trattamento combinato

Centro	*Anno*	*N. pazienti*	*CIIP*	*Follow-up mediano*	*Sopravvivenza mediana a 5 anni*		*Mortalità %*	*Morbilità %*
Winston-Salem (9)	’01	12	MMC	45.2	34	33	8.3	25
Bethesda (10)	’03	49	CDDP+EPIC (5-FU+PTX)	28.3	92	59	0	25
Torino (11)	’03	24	CDDP+MMC/DOX	-	40	52	10.5	26
New York (12)	’05	54	CDDP+MMC	48.0	55	50	8.4	39
Washington (13)	’07	62	CDDP+DOX+ EPIC (PTX)	37.0	79	50	2.9	41
Vitoria (14)	’07	7	CDDP+DOX+EPIC (vari)	11.0	n.r.	43	0	56
Villejuif (15)	’07	26	OXA±IRI	54.0	n.r.	68	3.8	54
Lyon (16)	’08	22	CDDP+MMC	47.0	37	31	0	41
Omaha (17)	’09	29	MMC/CBDCA	14.5	-	-	-	-
Sydney (18)	’09	20	CDDP+DOX	18.1	29	-	5	20
Basingstoke (19)	’09	17	CDDP+DOX± EPIC (CDDP+DOX)	13.0	43	-	5.9	41
Milano (20)	’09	83	CDDP+DOX	52.0	44	50	2.4	28
SITILO (21)	’03	62	vari	20.0	n.r.	54	0	23
Internazionale (22)	’09	405	vari±EPIC (vari)	33.0	53	47	2.2	31

CIIP: Chemio Ipertermia IntraPeritoneale; EPIC: *Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy*; MMC: Mitomicina C; CDDP: Cisplatino; DOX: Doxorubicina; OXA: Oxaliplatino; IRI: Irinotecan; CBDCA: Carboplatino; 5-FU: 5-Fluoruracile; PTX: Paclitaxel.

In tutti i Centri, la CCR è stata eseguita secondo la tecnica di Sugarbaker, con l'obiettivo di asportare tutte le localizzazioni tumorali macroscopiche mediante procedure di peritonectomia e resezioni viscerali. Il residuo microscopico di malattia è stato trattato con chemioterapia loco-regionale ipertermica intra-operatoria (Chemio Ipertermia Intra-Peritoneale, CIIP) con o senza l'aggiunta di chemioterapia loco-regionale normotermica somministrata entro le prime 5-7 giornate post-operatorie (*Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy*, EPIC). I farmaci più utilizzati sono il Cisplatino o la combinazione di Cisplatino e Doxorubicina, composti che uniscono un profilo farmacocinetico favorevole alla somministrazione intra-peritoneale ad una provata attività nei confronti del MP. In particolare, per la Doxorubicina è stata suggerita l'esistenza di un meccanismo di trasporto elettivo all'interno delle cellule di mesotelioma da parte di strutture della membrana cellulare (3). Meno giustificato appare l'utilizzo di Mitomicina C, 5-Fluorouracile e Paclitaxel, più scarsamente attivi nei confronti di questa neoplasia. Il protocollo sviluppato dalla *Columbia University* di New York prevede un primo intervento di citoriduzione, seguito da 4 cicli di Doxorubicina, Cisplatino ed Interferone intra-peritoneali, da un *second look* chirurgico con CIIP (Mitomicina C e Cisplatino) e radioterapia sull'intero addome (12). Nelle diverse casistiche, la sopravvivenza mediana varia da 34 a 92 mesi; non è stata raggiunta in 3 studi, risultando maggiore di 100 mesi in uno di essi (15). La percentuale di sopravvivenza a 5 anni è del 33-68%. Mortalità e morbilità operatorie variano da zero al 10.5% e da 20% al 41%, rispettivamente. Nello studio del *National Institute of Health di Bethesda*, una ridotta sopravvivenza dopo CCR e CIIP si associava ad età > 60 anni, invasione tumorale profonda, residuo tumorale post-chirurgico > 10 mm, assenza di precedente chirurgia (10). Secondo l'esperienza del *Washington Cancer Institute*, le dimensioni del nucleo della cellula tumorale sono l'unico fattore prognostico indipendente (13). Nella casistica dell'Istituto Tumori di Milano, un residuo tumorale > 2.5 mm, le varianti bifasiche/sarcomatoidi, l'interessamento linfonodale e più di 5 mitosi/50 HPF sono stati associati a prognosi sfavorevole (20). Un recente studio internazionale ha raccolto 405 pazienti trattati in 8 Centri con CCR e CIIP (n=290), EPIC (n=12), entrambe (n=82) o nessuna (n=21). La sopravvivenza mediana è risultata pari a 53 mesi (47% a 5 anni), con una mortalità operatoria del 2.2%. Come negli altri studi, la prognosi è stata determinata dalla completezza della

citoriduzione chirurgica, dall'esecuzione di CIIP e dall'aggressività istopatologia e biologica della neoplasia (22).

Nuove prospettive

Nonostante l'assenza di studi randomizzati, peraltro difficili da realizzare nell'ambito di una patologia rara, i risultati clinici ottenuti mediante la combinazione di CCR e CIIP supportano l'adozione di tale procedura come terapia di scelta per il MP. Nonostante i progressi terapeutici registrati negli ultimi anni, permane uno spazio per ottimizzare il trattamento della neoplasia. Una percentuale di pazienti tuttora non trae beneficio dal trattamento combinato e sviluppa una ripresa di malattia dopo CCR e CIIP. Inoltre, la complessità della procedura si correla a tassi di complicanze post-operatorie relativamente elevati ed a costi economici rilevanti (3,9-22). Le future linee di ricerca dovranno essere indirizzate a razionalizzare le indicazioni terapeutiche e raffinare la selezione di pazienti con maggiori probabilità di trarre beneficio dall'approccio loco-regionale, oltre che ad una sempre maggiore standardizzazione delle tecniche chirurgiche e di perfusione peritoneale. Progressi futuri si attendono dall'utilizzo di Pemetrexed sia per via loco-regionale, in associazione con composti del platino, sia sistemica, in modalità adiuvante dopo trattamento combinato ottimale. Infine, gli attuali sviluppi nel campo dei trattamenti molecolari mirati offrono la possibilità di integrare nella pratica clinica l'approccio loco-regionale con le recenti e future acquisizioni della ricerca biologica e molecolare di base. A tale proposito, é interessante citare come uno studio eseguito presso l'Istituto Tumori di Milano ha dimostrato la possibilità di potenziare l'attività pro-apoptotica di Cisplatino e Doxorubicina in una linea cellulare derivata da MP umano, grazie ad un meccanismo d'inibizione di Survivina mediato da *small interfering* RNA (6). Analogamente, cellule di MP sono risultate sensibili ad inibizione sequenziale con Sorafenib, un inibitore *multitarget* di RTK, e RAD001, un inibitore selettivo di mTOR (8).

BIBLIOGRAFIA

1. Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005. *Crit Rev Toxicol 2009; 39:576-88 PMID:19650718*

2. de Pangher Manzini V, Recchia L, Cafferata M, Porta C, Siena S, Giannetta L, Morelli F, Oniga F, Bearz A, Torri V Cinquini M. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol 2010; 21:348-53 PMID:19635740*
3. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol 2007; 18:827-34 PMID:17130182*
4. Carteni G, Manegold C, Garcia GM, Siena S, Zielinski CC, Amadori D, Liu Y, Blatter J, Visseren-Grul C, Stahel R. Malignant peritoneal mesothelioma-results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer 2009; 64:211-8 PMID:19042053*
5. Simon GR, Verschraegen CF, Jänne PA, Langer CJ, Dowlati A, Gadgeel SM, Kelly K, Kalemkerian GP, Traynor AM, Peng G, Gill J, Obasaju CK, Kindler HL. Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: final report of a phase II trial. *J Clin Oncol 2008; 26:3567-72 PMID:18640937*
6. Zaffaroni N, Costa A, Pennati M, De Marco C, Affini E, Madeo M, Erdas R, Cabras A, Kusamura S, Baratti D, Deraco M, Daidone MG. Survivin is highly expressed and promotes cell survival in malignant peritoneal mesothelioma. *Cell Oncol 2007; 29:453-66 PMID:18032822*
7. Villa R, Daidone MG, Motta R, Venturini L, De Marco C, Vannelli A, Kusamura S, Baratti D, Deraco M, Costa A, Reddel RR, Zaffaroni N. Multiple mechanisms of telomere maintenance exist and differentially affect clinical outcome in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Clin Cancer Res 2008; 14:4134-40 PMID:18593991*
8. Perrone F, Jocollè G, Pennati M, Deraco M, Baratti D, Brich S, Orsenigo M, Tarantino E, De Marco C, Bertan C, Cabras A, Bertulli R, Pierotti MA, Zaffaroni N, Pilotti S. Receptor tyrosine kinase and downstream signalling analysis in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. Eur J Cancer (in press).
9. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR, Levine EA. Prospective trial for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma, *Am Surg 2001; 67:999-1003 PMID:18998063*
10. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, Bartlett DL, Beresnev TH, Mavroukakis SM, Steinberg SM, Liewehr DJ, Kleiner DE, Alexander HR. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy, *J Clin Oncol 2003; 21:4560-67 PMID:14673042*
11. Costamagna D, Scuderi S, Vaira M, Barone R, De Simone M. Trattamento del mesotelioma peritoneale mediante citoriduzione

e chemioipertermia intraperitoneale (CIIP). *Tumori 2003; 89:40-2 PMID:12903541*
12. Kluger MD, Taub RN, Hesdorffer M, Chabot J. Two-stage operative cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma: operative morbidity and mortality in phase I and II trials. *Eur J Surg Oncol (in press)*
13. Yan TD, Brun EA, Cerruto CA, Haveric N, Chang D, Sugarbaker PH. Prognostic indicators for patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol 2007; 14:41-9 PMID:17039392*
14. Gómez Portilla A, Cendoya I, Muriel J, Olabarria I, Guede N, Moraza N, Olabarria I, Guede N, Moraza N, Fernández E, Martínez de Lecea C, Magrach L, Martín E, Romero E, Aguado I, Valdovinos M, Larrabide I. Malignant peritoneal mesothelioma. Our experienced with triple combined therapy: cytoreduction, intraperitoneal perioperative chemotherapy and hyperthermia. *Cir Esp 2007; 81:82-6 PMID:17306123*
15. Elias D, Bedard V, Bouzid T, Duvillard P, Kohneh-Sharhi N, Raynard B, Goere D. Malignant peritoneal mesothelioma: treatment with maximal cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol 2007; 31:784-8 PMID:18166853*
16. Passot G, Cotte E, Brigand C, Beaujard AC, Isaac S, Gilly FN Glehen O. Peritoneal mesothelioma: treatment with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Chir (Paris) 2008; 145:447-53 PMID:19106865*
17. Foster JM, Gatalica Z, Lilleberg S, Haynatzki G, Loggie BW. Novel and existing mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor are predictors of optimal resectability in malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol 2009; 16:152-8 PMID:18998063*
18. Chua TC, Yan TD, Morris DL. Outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma: The Australian experience. *J Surg Oncol 2009; 99:109-13 PMID:19016259*
19. Yano H, Moran BJ, Cecil TD, Murphy EM. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol 2009; 35: 980-5 PMID:18977109*
20. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Laterza B, Balestra MR, Deraco M. Lymph-node metastases in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol 2010; 17:45-53 PMID:19856030*
21. Deraco M, De Simone M, Rossi CR, Cavaliere F, Di Filippo F, Scuderi S, Pilatti P, Kusamura S. An Italian Multicentric Phase II study on peritonectomy and intra peritoneal hyperthermic perfusion (IPHP) to treat patients with peritoneal mesothelioma. *J Exp Clin Cancer Res 2003; 22(4 Suppl):41-5 PMID:16767905*

22. Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, Gilly FN, Levine EA, Shen P, Mohamed F, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P, Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma - a multi-institutional registry study. *J Clin Oncol 2009; 27:6237-42 PMID:19917862*

Pseudomixomi e neoplasie dell'appendice

Epidemiologia ed Anatomia Patologica

Lo Pseudomixoma Peritonei (PMP) è una rara condizione patologica con un'incidenza approssimativa di circa 1/1.000.000 per anno; l'incidenza aumenta a 3/1.000.00 per anno qualora vengano inclusi anche gli adenocarcinomi appendicolari (1). Le neoplasie appendicolari, d'altro canto, risultano essere un'evenienza alquanto rara raggiungendo lo 0.4-1% delle neoplasie gastrointestinali.

La prima descrizione storica di tale patologia risale al 1901 ad opera di Frankel. Ad oggi, tuttavia, si preferisce parlare di "Pseudomixoma Peritonei syndrome" (PMPs), identificando con tale termine una rara condizione patologica caratterizzata da ascite mucinosa, tumore mucinoso disseminato sulla superficie peritoneale con estrema rarità di elementi cellulari neoplastici. Tale quadro clinico quasi sempre origina da una neoplasia appendicolare epiteliale perforata.

Dal punto di vista anatomo-patologico, si distinguono 2 principali varianti dello PMP: l'adenomucinosi disseminata peritoneale e la carcinomatosi mucinosa peritoneale, cui va aggiunto un gruppo intermedio nel quale rientrano alcune forme non classificabili (IG). I vari sottotipi anatomo-patologici spesso risultano indistinguibili tra loro a causa della scarsità degli elementi cellulari: non a caso, infatti, il quadro anatomo-patologico spesso non risulta indicativo al fine della formulazione dell'inquadramento dello PMP, che permane pertanto saldamente vincolato alla diagnosi clinica.

Misdraji et al. (2) hanno recentemente proposto una differente classificazione anatomo-patologica delle neoplasie appendicolari suddividendole in neoplasie mucinose a basso grado (LAMN) ed alto grado (MACA).

Di difficile riscontro nella PMPs sono le metastasi ematogene o linfonodali la cui presenza influenza negativamente la prognosi.

Valutazione pre-operatoria

La valutazione clinica del paziente affetto da PMP è stata correttamente definita solo nell'ultimo decennio. In passato, infatti, solo il 50% dei pazienti riceveva una diagnosi esatta, mentre la maggior parte delle situazioni patologiche veniva genericamente attribuita a neoplasie appendicolari.

L'utilizzo delle tecniche d'*imaging*, e prima di tutte, della TC consente ad oggi di formulare una diagnosi di assoluta certezza: l'alternanza di

aree a bassa attenuazione (tipiche del materiale mucinoso fluido), associate con aree ad alta attenuazione (elementi solidi), immagini di compressione dei mesi e dei visceri cavi senza infiltrazione, ispessimento della glissoniana epatica sono tutti segni patognomonici di PMP.
Considerando, inoltre, la dinamica dei fluidi peritoneali, influenzata da fattori quali la gravità della malattia ed i movimenti respiratori, risulta possibile evidenziare attraverso la TC, a seconda della disseminazione, lo stadio della malattia.
Le cellule che producono mucina hanno scarsa capacità di aderenza e sono quindi libere di circolare seguendo i fluidi peritoneali (fenomeno della ridistribuzione); in una prima fase, pertanto, esse si accumulano nella pelvi per poi ridistribuirsi lungo la doccia parietocolica destra e sul diaframma di destra fino ad invadere successivamente tutta la cavità addominale. Dallo studio del *pattern* di distribuzione è quindi possibile identificare forme di *early* PMP.
Più controverso appare il ruolo della MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) nella fase diagnostica in quanto non fornisce informazioni aggiuntive rispetto all'esame TC, mentre sembrerebbe invece accettabile la capacità di tale tecnica nel fornire una corretta stadiazione locale ed individuare i pazienti potenzialmente citoriducibili.
L'impiego della PET risulta non utile nei pazienti affetti da PMP, in quanto la neoplasia oltre ad essere costituita da scarsi elementi cellulari risulta metabolicamente inattiva. L'ulteriore conferma diagnostica si avvale successivamente di indagini invasive quali paracentesi, biopsia e laparoscopia.
La paracentesi, tuttavia, spesso non permette una diagnosi a causa dell'elevata densità del fluido neoplastico, che rende difficoltosa l'aspirazione di sufficienti quantità di materiale biologico.
La biopsia presenta anch'essa molteplici limitazioni per la scarsità del materiale cellulare.
Infine, la laparoscopia può essere utilizzata nei casi di diagnosi dubbia od in caso di valutazione pre-operatoria onde determinare la fattibilità dell'intervento chirurgico.
Nel corso di tali procedure, rimane d'obbligo considerare esclusivamente la possibilità di un accesso mediano, data l'alta capacità di "insemenzamento" delle cellule neoplastiche nella parete addominale che ridurrebbe drasticamente la possibilità di un'eradicazione completa della malattia.

Markers discariocinetici

Molto discusso in letteratura è il ruolo dei markers discariocinetici utilizzati per lo più nel *follow-up* della malattia.

Un valore di CA125 pre-operatorio nel *range* di normalità sembrerebbe essere un fattore predittivo positivo per il raggiungimento di un'adeguata citoriduzione. Nei pazienti con incremento basale del CA19-9 vi sarebbe, invece, una significativa riduzione del DFS (3).

Recentemente è stato evidenziato come valori pre-operatori elevati di CEA correlino nello PMP con una diminuzione dell'intervallo libero da malattia.

Inoltre, sono stati ulteriormente indagati gli aspetti relativi alla biologia dello PMP considerando l'espressione genica di alcuni markers tipici delle neoplasie mucinose ed epiteliali. In particolare, l'espressione dei geni CK-20, CDX-2 e MUC2, oltre che avvalorare l'ipotesi di una genesi appendicolare della neoplasia, sarebbe significativamente correlata con una migliore sopravvivenza a lungo termine. Al contrario, l'espressione dei geni CK-7 e MUC-5AC risulta correlata con neoplasie generalmente più aggressive e pertanto a prognosi peggiore (4).

I rilievi emersi in alcune casistiche potrebbero contribuire ad indirizzare verso l'eziologia appendicolare. In una casistica di 28 casi di PMP in cui è stata eseguita routinariamente la determinazione dei recettori per l'EGFR, questi sono risultati positivi in tutti i casi, orientando verso l'origine "intestinale" del tumore primitivo. In 1 solo caso su 53 trattati non si è riusciti ad individuare nell'appendice il tumore primitivo.

Trattamento chirurgico e valutazione pre-operatoria

Il trattamento chirurgico dello PMP viene eseguito qualora sia possibile ottenere una completa citoriduzione (CCR) associata ad un trattamento chemioterapico intra-peritoneale in ipertermia (CIIP) (vedi cap. 2.1) od, in casi selezionati, a scopo palliativo.

Nel tentativo di selezionare i pazienti suscettibili di un trattamento chirurgico radicale, Sugarbaker ha introdotto la valutazione dello *score* chirurgico pre-operatorio (PSS), mentre altri Autori, tra cui Jacquet (5), hanno evidenziato come parametri TC, quali la presenza di ostruzione segmentale dell'ileo, masse neoplastiche > 5 cm e retrazione del mesentere siano predittivi di una chirurgia non radicale nel 92% dei casi.

Al momento, l'unica vera controindicazione chirurgica risulta essere l'infiltrazione massiva del piccolo intestino e/o del suo meso; in

letteratura (6,7) vengono riportate casistiche in cui anche quei pazienti sottoposti a demolizioni chirurgiche importanti (gastrectomia, colectomie totali, ecc.) presentano una sopravvivenza a lungo termine accettabile, con una buona qualità di vita. Vi sono condizioni poi che precludono l'intervento chirurgico: neoplasie diagnosticate tardivamente o non correttamente operate.
Tale ultima evenienza favorisce, infatti, l'infiltrazione neoplastica di aree deperitoneizzate che impedisce la radicalità dell'intervento.

Trattamenti Multimodali Integrati
Nel trattamento dello PMP, la chirurgia ha da sempre rivestito un ruolo di fondamentale importanza. I pazienti venivano in passato trattati con interventi ripetuti di *debulking*; il limite principale di tale approccio consisteva nell'elevato tasso di complicanze e nel mancato raggiungimento dell'intento curativo. Il passo successivo è consistito nell'associare al trattamento chirurgico un trattamento di chemioradioterapia loco-regionale; nel 1994, Gough (8) ha riportato una sopravvivenza a 10 anni del 32% in pazienti trattati con *debulking* chirurgico e successiva radio e/o chemioterapia intra-operatoria.
Successivamente, Misdraji (9) ha pubblicato i risultati di una serie di 107 pazienti, riportando una sopravvivenza media di circa 8 anni nei pazienti trattati con chirurgia e chemioterapia intra-peritoneale. L'approccio decisivo al trattamento dello PMP è stato fornito da Sugarbaker, il quale, oltre ad aver standardizzato la tecnica chirurgica della peritonectomia, ha dimostrato nella sua casistica un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati con chirurgia citoriduttiva e CIIP. Attualmente, numerose pubblicazioni scientifiche hanno riportato sopravvivenze a 10 anni dell'ordine dell'80% grazie all'utilizzo dei trattamenti integrati nei pazienti con PMP (10).
Molteplici evidenze scientifiche hanno da sempre focalizzato l'attenzione sull'utilizzo della chemio-ipertemia intra-peritoneale, utilizzando temperature di 42°-43°C. La farmacocinetica della chemioterapia intra-peritoneale indica che alte concentrazioni di agenti come 5-FU, Mitomicina C e Cisplatino possono essere portati ai depositi peritoneali tumorali, con tossicità sistemica accettabile. La penetrazione è particolarmente efficace sui depositi tumorali che non hanno invaso profondamente la superficie peritoneale.
L'utilizzo di una soluzione ipertermica aumenta l'azione citotossica tumorale, con effetto sinergico, rispetto alla stessa soluzione a temperatura corporea.

Lo PMP si presenta dunque, teoricamente, quale tumore ideale da sottoporre a questo tipo di trattamento, essendo confinato alla cavità addominale per la maggior parte della sua storia naturale e le metastasi ematiche e linfatiche poco frequenti.
Il razionale della chemioipertermia intra-peritoneale è rappresentato dalla possibilità di poter considerare la cavità peritoneale un vero e proprio "santuario farmacologico", grazie alla presenza della barriera peritoneo - plasmatica, che impedisce ad alcuni farmaci antineoplastici di raggiungere il circolo sistemico. La barriera peritoneo-plasmatica è indipendente dal mesotelio ed è in grado di trattenere farmaci in base alla loro idrofilia ed al peso molecolare. L'ipertermia è poi elemento di grande importanza in quanto rende più efficaci e selettivi i farmaci in perfusione, migliorando anche la loro profondità di penetrazione nel tessuto neoplastico. L'effetto antineoplastico risulta dunque non solo additivo, ma sinergico.
La CIIP è veramente efficace solo se preceduta da una chirurgia citoriduttiva molto aggressiva; la situazione ideale è rappresentata dall'assenza di residuo macroscopico di malattia; se singoli nodi tumorali non possono essere rimossi, la loro dimensione massima deve essere di 2.5 mm. L'atto chirurgico diventa quindi parte integrante e fondamentale nel trattamento dello PMP. Sugarbaker ha altresì dimostrato l'importanza della citoriduzione chirurgica quale fattore determinante per la prognosi della malattia, evidenziando un vantaggio statisticamente significativo nei pazienti con citoriduzione ottimale (CCR-0) verso pazienti in cui non era possibile ottenere una rimozione completa degli impianti neoplastici (CCR-1 e CCR-2). Tali risultati sono stati successivamente confermati da altri Autori, fino a poter affermare che il trattamento combinato di citoriduzione e CIIP rappresenti il *gold standard* nel trattamento dello PMP. Più discusso appare il ruolo del *Peritoneal Cancer Index* (PCI), che fornisce una misura diretta dell'entità della carcinosi peritoneale da PMP, con uno *score* numerico da 0 a 39: l'entità di tale parametro, essendo modificabile in seguito ad una chirurgia citoriduttiva, appare, come confermato da numerose pubblicazioni scientifiche, correlato con l'insorgenza delle complicanze post-operatorie piuttosto che a parametri quali la sopravvivenza a lungo termine o l'intervallo libero da malattia (11,12).
In conclusione, le più recenti ed importanti pubblicazioni scientifiche sull'argomento evidenziano l'indiscusso ruolo della metodica CCR e CIIP nel trattamento dello PMP, riportando sopravvivenze

indubbiamente elevate nei pazienti trattati. Al momento, non esistono studi prospettici randomizzati che permettano di confrontare la metodica in questione con trattamenti "alternativi"; tuttavia, in alcune recenti pubblicazioni è stato sottolineato il ruolo marginale della chemioterapia convenzionale, che non solo favorirebbe la selezione di cloni cellulari particolarmente resistenti, ma influenzerebbe negativamente la prognosi e la sopravvivenza a lungo termine modificando la storia naturale della malattia (13).
La principale limitazione di tale tecnica appare correlata al suo utilizzo da parte di *team* chirurgici estremamente specializzati ed alla corretta selezione del paziente da sottoporre a trattamento. Il rischio di complicanze chirurgiche, seppur alto, può essere minimizzato in Centri specificatamente "allenati" al trattamento di tale patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". *Am J Surg Pathol 1995; 19:1390-1408*
2. Misdraji J, Young RH. Primary epithelial neoplasms and other epithelial lesions of the appendix (excluding carcinoid tumors). *Semin Diagn Pathol 2004 May; 21:120-33*
3. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, Seregni E, Laterza B, Oliva DG, Deraco M. Prognostic value of circulating tumor markers in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol 2007; 14:2300-8*
4. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Cabras AD, Laterza B, Deraco M. Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg 2009; 249:243-9*
5. Jacquet N. New philosophy in the treatment of peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal origin. *Bull Mem Acad R Med Belg 1998; 153:414-26*
6. De Simone M, Vaira M, Caponi A, Ciaccio B, Fiorentini G, Turrisi G, Ferri L, Buti G. Ten years experience in the treatment of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction, peritonectomy and semi-closed hyperthermic antiblastic peritoneal perfusion. *In Vivo 2006; 20:725-7*

7. Deraco M, Kusamura S, Laterza B, Favaro M, Fumagalli L, Costanzo P, Baratti D. Cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of pseudomyxoma peritonei: ten years experience in a single center. *In Vivo 2006; 20:773-6*
8. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goellner JR, Wilson TO, Naessens JM, O'Brien PC, van Heerden JA. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg 1994; 219:112-9*
9. Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol 2003; 27:1089-103*
10. Cioppa T, Vaira M, Bing C, D'Amico S, Bruscino A, De Simone M. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from pseudomyxoma peritonei. *World J Gastroenterol 2008; 14:6817-23*
11. Mirnezami AH, Moran BJ, Cecil TD. Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. *Tech Coloproctol 2009; 13:373-4*
12. Sugarbaker PH. Comprehensive management of peritoneal surface malignancy using cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the Washington Cancer Institute approach. *Expert Opin Pharmacother 2009; 10:1965-77*
13. Vaira M, Cioppa T, D'Amico S, de Marco G, D'Alessandro M, Fiorentini G, De Simone M. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colonic cancer by cytoreduction, peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Experience of ten years. *In Vivo 2010; 24:79-84*

Carcinosi dell'ovaio

I tumori epiteliali dell'ovaio sono la seconda neoplasia più frequente dell'apparato genitale femminile, nonché la più letale tra quelle ginecologiche, con una sopravvivenza a 5 anni stimata del 39%.
Nonostante gli sforzi volti ad individuare un metodo di *screening* efficace per questa neoplasia, il 70% delle pazienti giunge alla diagnosi ad uno stadio avanzato (III - IV stadio FIGO).
Il tumore epiteliale dell'ovaio origina dalla sierosa dell'ovaio che comunica con il peritoneo; le cellule cancerose esfoliate seguono il liquido peritoneale e s'impiantano sul peritoneo viscerale e parietale. Fattori immunologici possono influenzare il successo dell'impianto. Le pressioni idrostatiche negative dell'addome provocano uno spostamento craniale delle cellule tumorali, specialmente sotto lo spazio sotto-diaframmatico destro. Possono essere colonizzate la superficie del fegato (specialmente il lobo destro), della milza e dell'omento. Le cellule tumorali presenti nei vasi linfatici efferenti ed afferenti il diaframma possono ostruire il drenaggio linfatico dell'addome, contribuendo così alla genesi delle asciti; questa diffusione ha come risultato la carcinosi peritoneale. Attraverso il diaframma, le cellule tumorali possono raggiungere la cavità pleurica e provocare carcinomatosi pleurica, malattia che clinicamente sfocia in una compromissione della funzionalità polmonare e cardiaca. Intra-operatoriamente, il reperto è caratterizzato dalla presenza di noduli macroscopici, variabili per dimensioni e consistenza, che possono raggrupparsi a formare placche o masse neoplastiche.
La diagnosi avviene spesso in maniera accidentale, durante esami di controllo od interventi eseguiti per altra patologia. Infatti, la sintomatologia è tardiva, legata cioè alla diffusione intra-peritoneale di malattia. Negli stadi finali, gran parte di questi casi sono caratterizzati da un quadro clinico ingravescente con presenza di ascite, aumento volumetrico dell'addome e del peso corporeo, dolori addominali diffusi con (sub)occlusione, difficoltà respiratorie o di alimentazione, astenia e cachessia.
In passato, la carcinosi peritoneale veniva considerata come un quadro clinico terminale e le pazienti venivano trattate con sole cure palliative. Oggi, invece, nonostante l'estesa diffusione, questa condizione viene riconosciuta come una situazione di malattia loco-regionale.
In molte pazienti, la storia naturale di questa patologia, è simile a quella dei tumori gastrointestinali con diffusione intra-peritoneale di malattia.

In entrambi i casi, infatti, le conseguenze tardive della carcinosi peritoneale sono l'ascite debilitante e l'occlusione intestinale (1).
Con una piena conoscenza della storia naturale, il trattamento *target* di questa malattia dovrebbe avere il duplice obiettivo di aggredire la carcinosi peritoneale e le metastasi a distanza. Non vi è alcun dubbio che l'asportazione delle localizzazioni secondarie peritoneali influisca sia sulla sopravvivenza globale sia sul tempo libero da recidiva, producendo inoltre un miglioramento della qualità di vita nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio.

Razionale biologico e clinico della citoriduzione

A più di 20 anni dalla pubblicazione di Griffith (2), una recente meta-analisi condotta da Bristow et al. (3) ha valutato gli effetti della chirurgia citoriduttiva sulla sopravvivenza nel cancro ovarico avanzato. Gli Autori hanno concluso che la citoriduzione ottimale costituisce il fattore che influenza maggiormente la prognosi. L'introduzione di procedure chirurgiche aggiuntive alla chirurgia standard (peritonectomia, resezione del diaframma, resezioni intestinali estese, splenectomia, gastrectomia parziale, resezioni epatiche, pancreatiche e resezioni renali, linfoadenectomia aortica) ha aumentato in maniera significativa non solo il tempo libero da recidiva nelle pazienti ottimamente citoridotte, ma anche la sopravvivenza globale.
Il significato prognostico della chirurgia primaria di *debulking* può essere spiegato sulla base delle seguenti argomentazioni:

1 è possibile che tramite la chirurgia vengano rimossi i cloni delle cellule fenotipicamente resistenti ai farmaci, diminuendo così la comparsa precoce della chemio-resistenza;

2 i santuari farmacologici vengono eliminati con la rimozione di grosse masse tumorali scarsamente perfuse, aumentando verosimilmente la perfusione dei chemioterapici alle cellule residue;

3 la più elevata frazione di crescita che caratterizza le piccole masse tumorali residue, meglio perfuse, favorisce un'aumentata distruzione cellulare da parte dei chemioterapici;

4 masse più piccole richiedono verosimilmente un minor numero di cicli di chemioterapia cosicché minori sono le probabilità di indurre farmaco-resistenza;

5 l'asportazione della malattia *bulky* migliora le capacità immunologiche attraverso la riduzione dell'immunosoppressione neoplastica;

6 migliora la sintomatologia clinica spesso imponente. La riduzione dell'ascite e la rimozione di voluminose masse neoplastiche determinanti fenomeni compressivi a carico del distretto enterocolico, comporta un immediato beneficio (anche psicologico) per la paziente.

Valutazione pre-operatoria della diffusione di malattia

Considerando che la chemioipertermia intra-peritoneale intra-operatoria (CIIP) può essere effettuata solo in assenza di residuo di malattia od in presenza di un residuo minimo (< 3 mm), dopo chirurgia, la capacità di predire il tumore residuo prima di iniziare l'intervento può risultare ovviamente molto utile per programmare una CIIP. Infatti, in prima istanza, una percentuale variabile tra il 25% ed il 90% (4) di pazienti risulta non citoriducibile all'esplorazione chirurgica e viene sottoposta a trattamento neoadiuvante. Percentuali analoghe si riscontrano nel corso di chirurgia secondaria sulla recidiva di malattia.

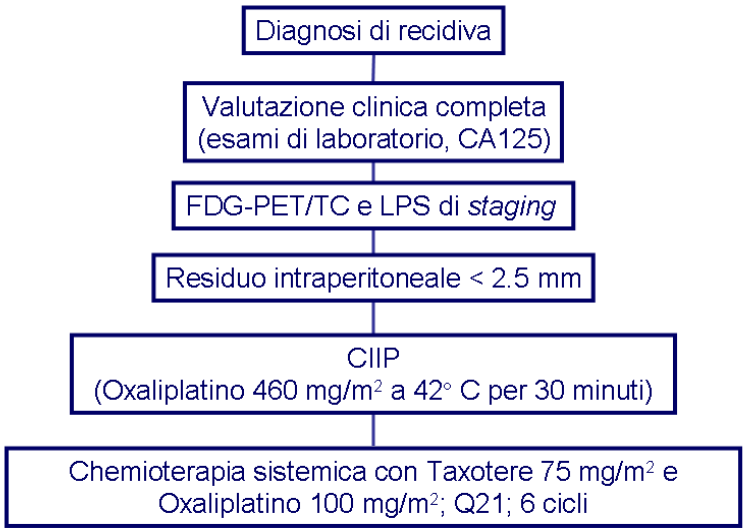
Nel tentativo di identificare pre-operatoriamente le pazienti non citoriducibili, in modo da evitar loro laparotomie inutili, sono state esplorate le potenzialità di alcuni approcci quali la determinazione dei livelli sierici del marcatore CA125 e la TC, che però non hanno condotto a risultati soddisfacenti. Sono stati inoltre effettuati studi sperimentali, nel tentativo di identificare *pattern* biologici suscettibili di chirurgia citoriduttiva, con il risultato di un basso valore di accuratezza predittiva.

E' ben nota la potenzialità della laparoscopia nel magnificare le immagini producendo una miglior visione dell'intera cavità addominale, con tempi operatori più brevi e riduzione della morbidità post-operatoria rispetto alla laparotomia.

Una serie di studi (5-6) condotti presso la Divisione di Ginecologia Oncologica dell'Università Cattolica di Roma hanno dimostrato come la laparoscopia sia una procedura adeguata per valutare la citoriducibilità ottimale (RT < 1 cm) nelle pazienti affette da tumore ovarico avanzato, attraverso la valutazione di alcuni parametri di diffusione intra-peritoneale di malattia quali: la presenza di *omental cake*, estesa carcinosi diaframmatica e peritoneale, retrazione dei mesi, infiltrazione di stomaco ed intestino, metastasi superficiali a carico di fegato e/o milza. Sulla base di un calcolo statistico, a ciascuno di questi parametri viene fornito un punteggio pari a 2 e la somma di tali punteggi fornisce uno *score* laparoscopico specifico per ciascuna paziente, il *Predictive Index* (PI). I diversi valori di PI correlano con la possibilità di ottenere una citoriduzione ottimale.

Recentemente, questo modello (PI) è stato adottato e validato in un altro Centro dimostrando così di essere uno strumento valido e riproducibile nell'identificare pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato, suscettibili di chirurgia citoriduttiva (7).
Uno studio condotto sulla CIIP nella malattia recidiva, presso l'Università Cattolica di Roma, utilizzando un modello integrato di selezione dei pazienti che prevede PET-TC pre-operatoria per l'identificazione della malattia extra-addominale, intraparenchimale e linfonodale, e della laparoscopia per individuare la carcinosi miliariforme (spesso falso negativo agli esami strumentali), ha ottenuto una citoriduzione ottimale nel 100% dei casi (Figura 1).

Figura 1 ***Flow-chart*** **Modello di stadiazione pre-operatoria**



Ruolo della chemioterapia intra-peritoneale nel cancro ovarico avanzato
Nonostante il tumore ovarico sia tra le neoplasie solide più chemioresponsive e la sopravvivenza a 5 anni sia migliorata negli ultimi anni, circa il 60% delle donne svilupperà una recidiva. In queste, la sopravvivenza a lungo termine rimane modesta.

Per questo motivo, sono stati proposti diversi approcci terapeutici più aggressivi, sia in prima linea sia sulla recidiva, come per esempio la citoriduzione secondaria, la chemioterapia di seconda linea, la chemioterapia ad alte dosi, la chemioterapia intra-peritoneale (IP), l'immunoterapia e l'ormonoterapia.
In particolare, la chemioterapia IP ha avuto un notevole impulso dopo la pubblicazione di almeno 3 studi prospettici randomizzati (8), che dimostravano come la somministrazione, dopo chirurgia ottimale, di agenti citotossici direttamente nella cavità peritoneale migliorava in maniera statisticamente significativa la prognosi delle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato. Tuttavia, questo tipo di procedura, non associata all'ipertermia e non in anestesia, era gravata da una certa percentuale di complicanze, prima tra tutte il dolore riferito dalle pazienti e l'infezione nel sito di inoculo, tanto da determinare un abbandono del trattamento nel 54% delle pazienti. Le ragioni del successo in termini prognostici sono facilmente individuabili nella possibilità di ottenere una più alta concentrazione dei farmaci a livello della malattia microscopica residua, senza però avere gli effetti di tossicità che si riscontrano nelle somministrazioni endovenose ad alte dosi. Infatti, i farmaci somministrati per via intra-peritoneale possono agire direttamente sulla massa tumorale, bypassando l'ostacolo della scarsa vascolarizzazione nella malattia ed aumentando la concentrazione peri- ed intratumorale del farmaco stesso. Il Cisplatino può penetrare fino a 1-3 mm di profondità; ovviamente il beneficio per questa via di somministrazione è ottenibile solo in caso di residuo microscopico di malattia. Inoltre, una sufficiente quantità del farmaco passa comunque nel circolo sistemico, garantendo dunque un certo controllo anche sulla malattia a distanza.
Bisogna comunque ricordare che l'efficacia della chemioterapia IP è condizionata dall'omogenea distribuzione dei farmaci nella cavità. Nelle pazienti sottoposte a chirurgia citoriduttiva spesso si formano aderenze intra-peritoneali che possono limitare la circolazione del farmaco. Pertanto, la IP intra-operatoria sembra una valida alternativa per superare questo limite.
Inoltre, il trattamento in condizioni ipertermiche offre ulteriori vantaggi. L'ipertermia agisce non solo aumentando la permeabilità delle membrane cellulari delle cellule tumorali, e di conseguenza la concentrazione intracellulare dei farmaci, ma anche esercitando un effetto citotossico diretto. Quest'ultimo è dovuto sia al danneggiamento delle membrane basali delle cellule tumorali con frammentazione del

DNA e induzione di apoptosi, attraverso l'aumento della concentrazione intracellulare di calcio, sia alla destabilizzazione della timidina chinasi 1, implicata nella sintesi del DNA delle cellule tumorali.
In conclusione, gli effetti biofisici della CIIP sono: denaturazione delle proteine di membrana, aumento della permeabilità vascolare ed alterazione dei complessi multimolecolari per la sintesi e la riparazione del DNA. Inoltre, la vascolarizzazione nei tumori solidi è caotica, con aree a basso pH, ipossia e bassi livelli di glucosio. Tutte queste caratteristiche del microambiente contribuiscono a rendere i tumori solidi più suscettibili all'ipertermia. E' stato inoltre dimostrato che ad alte temperature il Cisplatino penetra nei tessuti più profondamente. A 40°-43°C, si ha un aumento delle concentrazioni intracellulari dei farmaci con conseguente aumento di efficacia terapeutica e un'alterazione dei processi di riparazione del DNA, importante specialmente per quanto riguarda gli agenti alchilanti. La formazione di addotti platino-DNA dopo esposizione al Cisplatino aumenta mentre la rimozione è ridotta in condizioni ipertermiche, con conseguente effetto letale sulle cellule.
Il punto critico di questo trattamento consiste nell'ottenere una citoriduzione con noduli di dimensioni di pochi millimetri.
Nelle carcinosi peritoneali derivate da neoplasie non-ovariche (ad esempio colon ed appendice), la peritonectomia, secondo i criteri di Sugarbaker, associata alla chemioipertermia intra-operatoria costituisce un promettente trattamento loco-regionale, con sopravvivenze di rilievo e percentuali di morbilità e mortalità contenute (9).
Negli ultimi anni l'utilizzo di tale trattamento nella carcinosi peritoneale da tumore ovarico è aumentato per il crescente interesse scientifico nei confronti di questa strategia terapeutica. Diversi studi clinici sono stati effettuati utilizzando la CIIP dopo il *debulking* chirurgico (10). Tutti questi presentano però limitazioni legate o allo scarso numero dei pazienti reclutati o perché studi retrospettivi o per l'eterogeneità dei farmaci o dei *setting* clinici utilizzati (Tabella 1).

Tabella 1 Caratteristiche dei pazienti, farmaci utilizzati e sopravvivenza nelle pazienti sottoposte a CIIP per neoplasia ovarica

Autore e rivista	*N. pazienti*	*Caratteristiche pazienti*	*Farmaco per via intra-peritoneale*	*OS (mesi)*	*DFS (mesi)*	*OS 3anni %*	*OS 5anni %*
Kim JH *J Surg Oncol, '10*	18	Consolidazione	PTX	72.1	49.1		84.21
Bereder J *J Clin Oncol, '09*	246	I istanza §/recidiva	CDDP,CDDP+DOX, CDDP+ MMC	49	13	60	35
Pavlov MJ *Eur J Surg Oncol, '09*	56	I istanza §/recidiva	DOX, CDDP	38	26	n.r.	n.r.
Fagotti A *Gynecol Oncol, '09*	25	Recidiva	OXA	n.r.	10	n.r.	n.r.
Guardiola E *World J Surg Oncol, '09*	47	I istanza §	CDDP	n.r.	14	63*	n.r.
Di Giorgio A *Cancer, '08*	47	I istanza §/recidiva	CDDP	24	20	n.r.	17
Bae JH *Gynecol Oncol, '07*	67	I istanza §	CBDCA o PTX	n.r.	n.r.	n.r.	66
Cotte E *World J Surg Oncol, '07*	81	Recidiva	CDDP	28	19	n.r.	n.r.
Helm CW *J Surg Oncol, '07*	18	Recidiva	CDDP o MMC	31	10	n.r.	n.r.
Lentz SS *Gynecol Oncol, '07*	17	I istanza §	CDDP	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Rufian S *J Surg Oncol, '06*	33	I istanza §/recidiva	PTX	48	n.r.	46	37
Raspagliesi F *Eur J Surg Oncol, '06*	40	Recidiva	CDDP+MMC o CDDP+DOX	32	11	n.r.	15

segue

Reichman TW *J Surg Oncol, '05*	13	I istanza §	CDDP	n.r.	15	55	n.r.
Gori J *Int J Gynecol Cancer, '05*	29	I istanza §	CDDP	64	57	n.r.	n.r.
Yoshida Y *Oncol Rep, '05*	10	I istanza §	CDDP, MMC, VP16	70.2	41.2	n.r.	n.r.
Look M *Int J Gynecol Cancer, '04*	28	I istanza §	CDDP+DOX o MMC+ 5-FU	46	17	n.r.	n.r.
Ryu KS *Gynecol Oncol, '04*	57	I istanza §	CBDCA+Interferone	n.r.	26	n.r.	54
Piso P *World J Surg Oncol, '04*	19	I istanza §/recidiva	CDDP o Mitoxantrone	33	18	n.r.	15
Zanon C *World J Surg, '04*	30	Recidiva	CDDP	28	17	35	12
de Bree E *Anticancer Res, '03*	19	Recidiva	DTX	54	26	63	42
Panteix G *Anticancer Res, '02*	16	Recidiva	CDDP	n.r.	n.r.	37.5	n.r.
Deraco M *Tumori, '01*	27	Recidiva	CDDP	n.r.	16	55*	n.r.
Cavaliere F *J Surg Oncol, '00*	20	Recidiva	CDDP, MMC	25	n.r.	50*	n.r.

*: overall survival a 2 anni;
§: stadio avanzato
n.r.: non riportato dallo studio
CDDP: Cisplatino; DOX: Doxorubicina; MMC: Mitomicina C; 5-FU: 5-Fluoruracile; DTX: Docetaxel; CBDCA: Carboplatino; OXA: Oxaliplatino; PTX: Paclitaxel, VP16: Etoposide

Considerando questi limiti, nel tentativo di ottenere una migliore definizione del ruolo della CIIP durante la citoriduzione secondaria (CRS), è stato condotto uno studio su un gruppo selezionato di pazienti con recidiva di carcinoma ovarico platino-sensibile, trattato con CRS e CIIP con Oxaliplatino seguiti da chemioterapia sistemica riportando percentuali di mortalità e morbilità pari allo zero e 30% rispettivamente (11).
Una recente *review* di Chua et al. (12) ha analizzato i lavori pubblicati su CIIP e CRS nel trattamento del cancro ovario avanzato, primario o recidivo, riportando una percentuale di morbilità peri-operatoria che va dallo zero al 40% ed una mortalità dallo zero al 10%. La sopravvivenza globale dopo il trattamento varia da 22 a 64 mesi, con un aumento della mediana di tempo libero da recidiva dal 10% al 57%. Le pazienti ottimamente citoridotte mostravano una sopravvivenza a 5 anni da 12% a 66%.

Conclusioni e prospettive future

In conclusione, si può affermare che la CIIP associata alla CRS, costituisce un approccio promettente al trattamento del cancro ovarico, soprattutto se confrontato ad altri trattamenti.
Le problematiche che tuttora rimangono aperte riguardano la selezione delle pazienti, l'estensione e la valutazione della carcinosi, la scelta e l'applicazione del protocollo per la chemioipertermia, l'efficacia della chemioipertermia in termini di prognosi nelle pazienti ottimamente citoridotte, rispetto alla sola chirurgia ottimale. Studi prospettici randomizzati effettuati su popolazioni di dimensioni adeguate permetteranno di confrontare i risultati ottenuti in termini di intervallo libero di malattia, sopravvivenza e complicanze nelle pazienti sottoposte a chirurgia ottimale associata a CIIP rispetto a quelle sottoposte a sola chirurgia e risolvere tali perplessità. Un ulteriore filone di indagine, su cui concentrare futuri studi, è rappresentato dall'analisi dell'influenza, in termini di sopravvivenza e complicanze, della via di somministrazione della terapia adiuvante, endovenosa o intra-peritoneale, effettuata dopo CIIP. Attualmente, tuttavia, considerando il razionale della CIIP, gli ottimi risultati della chemioterapia somministrata per via intra-peritoneale e la scarsa morbidità rilevata negli studi più recenti, non si può non considerare questo trattamento in pazienti con carcinosi peritoneale sottoposte a citoriduzione chirurgica ottimale.

Solo studi prospettici randomizzati potranno rispondere con certezza a tali perplessità.

BIBLIOGRAFIA

1. Fagotti A, Gallotta V, Romano F, Fanfani F, Rossitto C, Naldini A, Vigliotta M, Scambia G. Peritoneal carcinosis of ovarian origin. *World J Gastrointest Oncol 2010 Jan 15; 2(2):102-108*
2. Griffith CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr 1975; 42:101-104*
3. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol 2009; 112:265-274*
4. Axtell AE, Lee MH, Bristow RE, Dowdy SC, Cliby WA, Raman S, Weaver JP, Gabbay M, Ngo M, Lentz S, Cass I, Li AJ, Karlan BY, Holschneider CH. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol 2007; 25:384-9*
5. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, Scambia G. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. A pilot study. *Gynecol Oncol 2005; 96:729-735*
6. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lo Russo D, Rossi M, Scambia G. Laparoscopy based- score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol 2006 Ago 13, 8:1156-61*
7. Brun JL, Rouzier R, Uzan S, Daraï E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol 2008 Sep; 110(3):354-9*
8. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med 2006; 354:34-43*
9. Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol 2008 Sep 15; 98:253-257*
10. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Dibio S, Accarpio F, Rocco M, Tarquini S, Di Seri M, Ciardi A, Montruccoli D, Sammartino P. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the treatment of

diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer 2008 Jul 15; 113(2):315-25*

11. Fagotti A, Paris I, Grimolizzi F, Fanfani F, Vizzielli G, Naldini A, Scambia G. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum- sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol 2009 Jun; 113(3):335-40*
12. Chua T, Robertson G, Liauw W, Farrel R, Yan DT, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol 2009; 135:1637-1645*

Carcinosi peritoneali da neoplasie dello stomaco

Il carcinoma gastrico rimane la quarta neoplasia per incidenza e la seconda causa di morte al mondo, includendo circa 1.000.000 di nuovi casi per anno.
In Europa, la prognosi rimane molto severa, non superando, nelle casistiche più ampie, il 23% di sopravvivenza a 5 anni nei pazienti sottoposti solo a chirurgia ed il 35% in quelli trattati con chirurgia associata a chemioterapia, soprattutto neoadiuvante. Inoltre, emerge chiaramente come la diagnosi precoce non superi il 13% delle casistiche e che oltre il 60% dei casi trattati appartenga agli stadi più avanzati.
Quando diagnosticato in fase di carcinosi peritoneale, il carcinoma gastrico non consente sopravvivenze mediane > 2.2 mesi, come rilevato da Chu (1) e da Sadeghi (2); in questa ultima casistica, il 77% dei pazienti era M0, a testimoniare che l'esito infausto era dovuto soprattutto a progressione di malattia per via peritoneale.

Comportamento biologico

La progressione di malattia per via peritoneale è molto frequente: infatti, meno del 40% dei pazienti deceduti per carcinoma gastrico mostra metastasi epatiche al riscontro autoptico; al contrario la carcinosi peritoneale rappresenta il quadro principale di progressione di malattia, con un'incidenza che varia dal 53% al 60%.
Anche nel recente lavoro di Sasako (3), l'incidenza della carcinosi peritoneale risulta doppia rispetto a quella delle metastasi epatiche nei pazienti deceduti per progressione neoplastica.
A fronte di un basso potenziale metastatico per via ematogena, la diffusione per via intra-peritoneale risulta essere un modello molto efficiente: infatti, la citologia positiva evolve in carcinosi peritoneale nell'80% dei casi con sopravvivenza a distanza uguale a zero e rappresenta il fattore prognostico indipendente più forte e più efficiente dei parametri T ed N (4).
Il diverso comportamento biologico delle cellule neoplastiche e la tendenza a dare metastasi a distanza o diffusione locale di malattia è stato dimostrato dal modello di Nishimori (5). Da una popolazione altamente selezionata (AZ-521) di cellule umane di cancro gastrico, sono state estratte due sottopopolazioni: AZ-H5C con alto potenziale di metastasi al fegato e AZ-P7a con un alto potenziale di dare diffusione peritoneale. La prima sottopopolazione è stata iniettata nel peritoneo del ratto, dando luogo al tasso di diffusione peritoneale

atteso, mentre la seconda, iniettata nella milza, ha dato luogo a metastasi nel fegato solo nel 30% dei casi, a dimostrazione che:

- la diffusione peritoneale è una caratteristica anche dei tumori con scarsa attitudine a dare metastasi ematogene;
- la diffusione peritoneale può essere considerata una malattia loco-regionale da cellule tumorali, con scarsa capacità di dare metastasi ematogene.

La carcinosi peritoneale da carcinoma gastrico può a ragione essere considerata una progressione loco-regionale di malattia e come tale affrontata con una strategia terapeutica integrata di compartimento, comprendente la peritonectomia con gastrectomia e linfoadenectomia sistematica associate a ChemioIpertermia Intra-Operatoria (CIIP).

Diagnosi e stadiazione

La carcinosi peritoneale da carcinoma gastrico può essere dimostrata direttamente mediante ecografia, tomografia computerizzata e risonanza magnetica o, indirettamente, mediante studi radiografici diretti e/o contrastografici; la PET si rivela di grande utilità nell'evidenziare metastasi extracompartimentali.

La TC è molto utile per la sua panoramicità, consente una valida rappresentazione topografica della cavità peritoneale ed una precisa definizione di sede, tipologia ed estensione del processo patologico (6). Esistono alcune sedi preferenziali di localizzazione: emidiaframma destro, superficie epatica e splenica, spazi paracolici, anse tenuali, grembiule omentale e scavo pelvico. Il coinvolgimento mesenterico è spesso di tipo scirroso, con ispessimento della radice ed aspetto raggiato e retratto dei singoli foglietti. A livello del grembiule omentale, si riscontrano con una certa frequenza quadri di tipo reticolo-micronodulare oppure a noduli e/o placche grossolane fino a configurare casi in cui un'estesa e spessa colata di tessuto neoplastico, a densità disomogenea, s'interpone tra la parete addominale e le anse intestinali (*omental cake*).

Il versamento ascitico è presente in oltre il 70% dei casi in forma libera o saccata.

La TC può fornire un contributo essenziale nella valutazione del grado di metastatizzazione e nell'orientare la scelta terapeutica, soprattutto nei casi in cui il reperto di coinvolgimento epatico, cefalo-pancreatico, mesenterico o del tenue può rendere impraticabile

l'opzione chirurgica. Sarà, comunque, sempre necessaria una conferma citologica che potrà essere effettuata attraverso ago aspirato.
Grande vantaggio è stato tratto, nell'esperienza dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena di Roma dall'applicazione della videolaparoscopia (VLS) allo *staging* delle carcinosi (7,8).
I vantaggi offerti dalla metodica sono:

- integrare tutte le informazioni fornite dalla diagnostica non invasiva;
- ispezionare e valutare attentamente l'integrità della sierosa del tenue;
- effettuare con estrema accuratezza il lavaggio della cavità peritoneale ed il prelievo di materiale bioptico (9).

La VLS è in grado di effettuare una valutazione completa dell'Indice di Carcinosi Peritoneale ed acquisire informazioni predittive non solo prognostiche, ma anche sulla citoriducibilità. La metodica è scevra delle complicanze e dei rischi che, invece, caratterizzano le laparotomie esplorative in neoplasie avanzate, gravate da una mortalità operatoria che oscilla tra il 20% ed il 36% e da una morbilità che tocca punte del 23% (10). A titolo di breve commento sull'utilità della VLS diagnostica e di *staging* nelle carcinosi, può essere utile citare lo studio di Denzer (11), che dimostra come la VLS effettuata a scopo strettamente diagnostico abbia evidenziato la carcinosi peritoneale nel 100% dei casi trattati, mentre la TC aveva consentito la diagnosi solo nel 47.8% degli stessi casi ($p < 0.1$).
Le classificazioni più utilizzate per valutare l'estensione della carcinosi peritoneale sono quella introdotta da Gilly (12) e quella di Sugarbaker (13) che si basa sul PCI, il cui valore *cut-off* viene generalmente fissato a 19.

Razionale del trattamento integrato

Il concetto di citoriduzione è strettamente legato a quello dell'efficacia della CIIP: questa è massima in assenza di malattia residua visibile (CCR-0) o in presenza di aggregati neoplastici che siano singolarmente $\leq$ 0.25 cm (CCR-1), situazioni nelle quali il risultato atteso è la completa bonifica della cavità addominale (14).
La CIIP è parte integrante del trattamento, dal momento che le stesse manovre chirurgiche vengono considerate fonti potenziali di ulteriori impianti neoplastici; la sua somministrazione è su base rigorosamente loco-regionale perché:

- l'efficacia di molti farmaci antineoplastici è dose dipendente, per cui la via intra-peritoneale consente di somministrare elevate concentrazioni di farmaco per periodi significativi di tempo a fronte di una bassa tossicità sistemica;
- le cellule neoplastiche libere in addome sono poco accessibili al farmaco infuso per via endovenosa;
- la chemioterapia intra-peritoneale, eseguita dopo il tempo demolitivo, esplica la sua azione nel momento di massima citoriduzione della neoplasia, in assenza di aderenze e, soprattutto, prima che le cellule liberatesi in addome per effetto delle manovre chirurgiche si impiantino sulle superfici cruentate o vengano addirittura protette dalla fisiologica deposizione di fibrina.

Indicazioni

Le corrette indicazioni all'intervento non possono prescindere da un'accurata stadiazione così come descritta nel paragrafo precedente.
Analogamente ed in maniera ancora più marcata rispetto alle carcinosi provenienti da altri istotipi, è necessario operare una distinzione tra le carcinosi individuate all'esordio della malattia e quelle derivanti dalla progressione di malattia del carcinoma gastrico operato.
La prima è sovente affrontabile con un intervento di peritonectomia, che consente la citoriduzione completa (CCR-0, quindi R0), garanzia di buona prognosi, mentre nel secondo caso lo stato di carcinosi è complicato dal precedente intervento e dalla quota cicatriziale da esso indotta, fattore che peggiora in maniera notevole la possibilità della chirurgia di ottenere i medesimi risultati.
La frequente compromissione dell'intestino tenue, oltre che rappresentare il fattore di esclusione di molti pazienti, nelle carcinosi da neoplasia gastrica costringe alla rinuncia, non essendo possibile utilizzare per la ricostruzione della continuità digestiva anse digiunali con meso retratto o comunque affette da carcinosi.
La VLS consente, in un'altissima percentuale di casi, di escludere i malati con PCI troppo alto e di selezionare i pazienti suscettibili di trattamento; questi vanno comunque sottoposti a chemioterapia sistemica di induzione, con almeno tre cicli di EOX (Epirubicina, Oxaliplatino, Xeloda), alla fine dei quali viene effettuata una seconda valutazione laparoscopica.
La risposta positiva alla chemioterapia sistemica è un fattore prognostico favorevole, come dimostrato nelle esperienze di

Yonemura (15) e Glehen (16), mentre la VLS di *restaging* consente di selezionare i pazienti in base al rispettivo PCI post-trattamento sistemico ed alla previsione di citoriduzione completa con exeresi R0.

Criteri d'inclusione (17):

- età < 65 anni
- rischio operatorio non elevato
- presenza di sintomi quali dolore, emorragia, perforazione, ostruzione, ascite
- assenza di metastasi epatiche
- carcinosi peritoneale a piccoli noduli, tipo miliare
- possibilità di resezione R0 (CCR-0)

Criteri d'esclusione:

- alto rischio operatorio a causa dell'età o di malattie concomitanti
- tumore primitivo non resecabile
- metastasi epatiche
- metastasi ai linfonodi di III livello
- ampi impianti peritoneali sulla superficie dell'intestino tenue non resecabili con le correnti tecniche di peritonectomia.

Tempi dell'intervento

L'intervento viene diviso in 8 fasi:

1 laparotomia e peritonectomia parietale;
2 peritonectomia pelvica con omentectomia, resezione colica o colectomia;
3 peritonectomia del quadrante superiore sinistro e splenectomia;
4 peritonectomia del piccolo omento, colecistectomia ed eventuale resezione gastrica o gastrectomia;
5 peritonectomia del quadrante superiore destro ed asportazione della glissoniana;
6 vaporizzazione delle lesioni del margine antimesenterico del tenue e del suo meso;
7 preparazione ed esecuzione della chemioipertermia;
8 controllo dell'emostasi e ricostruzione della continuità del tubo digerente.

Nella Tabella 1 sono riportate le più recenti esperienze internazionali. La morbilità risulta piuttosto elevata in tutte le casistiche, oscillando dal 25% al 43%, mentre la mortalità varia dal 4% al 7 %.
Glehen (18) riporta nel 2004 una percentuale di sopravvivenza a 5 anni pari al 16%, che diventa 29.4% nei pazienti con citoriduzione completa: un risultato analogo è riportato da Yonemura (15), con percentuali di sopravvivenza a 5 anni pari al 27% in una serie di malati CCR-0, CCR-1.
I risultati più interessanti derivano da uno studio multicentrico dell'*Association Francaise de Chirurgie* (16), che ha raccolto nel 2008 l'esperienza di 16 Centri: sono stati selezionati 159 casi di carcinosi peritoneale da neoplasia gastrica, trattati con Peritonectomia + CIIP, di questi il 44% dei casi mostrava carcinosi sincrona alla diagnosi del tumore primitivo.
La sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 14%; dei 37 pazienti CCR-1 e dei 30 pazienti CCR-2 nessuno è sopravvissuto a 2 anni, con una mediana di sopravvivenza di 4 mesi, mentre negli 85 pazienti CCR-0, la sopravvivenza mediana è stata di 15 mesi e la sopravvivenza a 5 anni del 25%, a testimoniare come il fattore CCR-0 sia di fondamentale importanza sul decorso clinico di questi pazienti.
La qualità dell'exeresi chirurgica, ossia il raggiungimento della citoriduzione completa (CCR-0), ha rappresentato il principale fattore prognostico, come già evidenziato da Yonemura (15) nel 2005. Altri fattori significativi all'analisi univariata sono stati l'esperienza del Centro e l'utilizzo di una chemioterapia pre-operatoria, che ha portato un ulteriore significativo incremento della sopravvivenza nei casi CCR-0.

Tabella 1

Autore	*N. casi*	*Trattamento*	*Morbilità %*	*Mortalità %*	*Sopravvivenza %*				*Sopravvivenza media (mesi)*		*Analisi uni-multivariata*
						1	*2*	*5 anni*			
Glehen, 2004 (18)	49		27	4	Globale	48.1	19.9	16 (4 pz)	Globale	10.3	CCR Ascite pre-operativo
					CC0-1 (44 pz)	74.8	36.8	29.4	CC0-1	21.3	
					CC2 (2 pz)	15.8	--	--	CC2	6.6	
					Gilly 1-2	71.3	37.8	30.2 (4 pz)	Gilly 1-2	19.0	
					Gilly 3-4	32.0	8.0	--	Gilly 3-4	6.6	
									Metacrono	9.9	
									Sincrono	12.5	
Yonemura, 2005 (15)	42	PERIT + CIIP	43	7	CC0-1			27.0	CC0-1	19.2	CCR
					CC2			--	CC2	7.8	
De Roover, 2006 (19)	16 (invasione sierosa, N+, carcinosi)	GT allargata CIIP	33	6	Globale			75.0	DFS	52.0	
Scaringi, 2008 (20)	37	PERIT + CIIP	25	5.4					<u>Profilattica (T3-T4)</u>	23.4	CCR Stadio di Gilly
									Car.Per. 26 pz		
									CC0-1	15.0	
									CC2	3.9	
									Gilly 1-2	15.0	
									Gilly 3-4	4.0	
Glehen, 2008 (16)	159	PERIT + CIIP	27.8	6.5		*1*	*3*	*5 anni*			CCR PCI
					Globale	43.0	18.0	14.0	Globale	7.0	
					DFS	31.0	12.0	--	DFS	7.0	
					CC0 (85 pz)	61.0	31.0	25.0	CC0 (85 pz)	15.0	
					CC1 (37 pz)	31.0	6.0		CC1 (37 pz)	6.0	
					CC2 (30 pz)	10.0			CC2 (30 pz)	4.0	
					CHT neoad.				CHT neoad		
					Si (53 pz)	56.0	13.0		Si (53 pz)	14.0	
					No	32.0	18.0		No (83 pz)	5.0	

GT: Gastrectomia totale

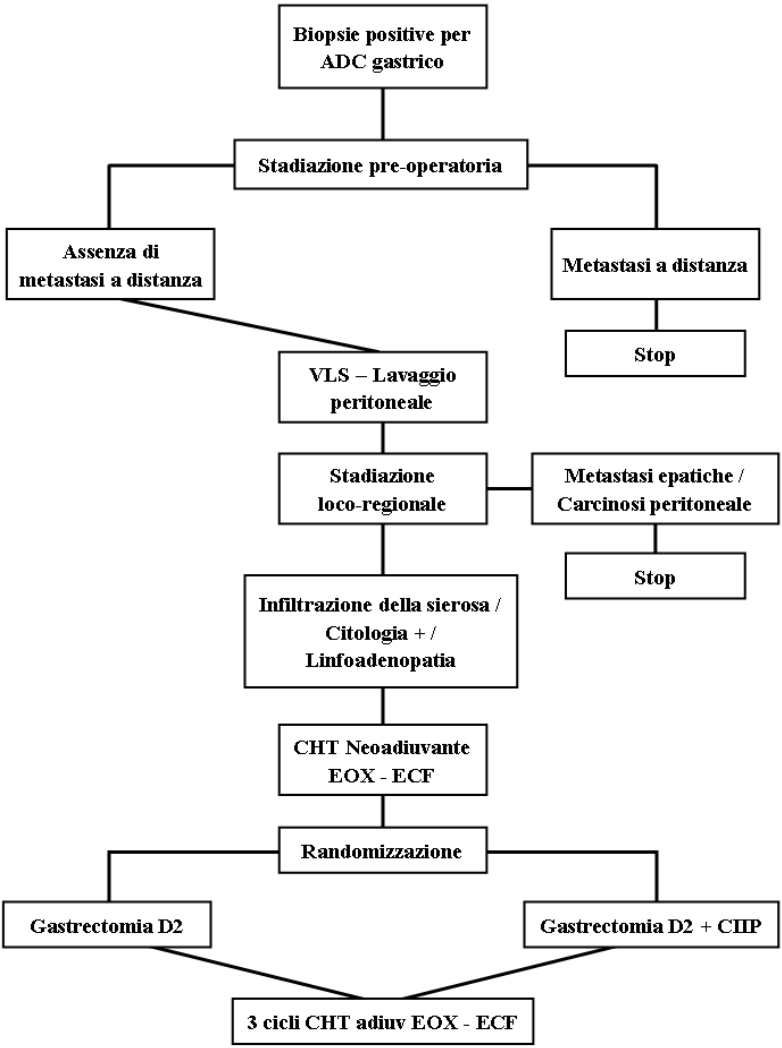
Prevenzione della carcinosi peritoneale da carcinoma dello stomaco

La presenza di cellule neoplastiche libere nel liquido di lavaggio peritoneale, l'infiltrazione della sierosa e la presenza di metastasi linfonodali rappresentano fattori prognostici indipendenti che identificano i pazienti ad alto rischio di recidiva peritoneale. Su questi pazienti si concentrano gli sforzi per individuare trattamenti aggiuntivi ad una resezione potenzialmente curativa al fine di migliorare la prognosi in termini di sopravvivenza e di tempo alla recidiva.
L'unico studio che ha dimostrato una generica efficacia nel miglioramento della prognosi con chemioterapia sistemica pre-operatoria è il protocollo MAGIC (*Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy*) (21), mentre nessuno studio ha dimostrato l'efficacia della chemioterapia sistemica in fase adiuvante.
La CIIP sembra una valida alternativa nei pazienti ad alto rischio. Nello studio randomizzato di Yu (22), dopo resezione D2 per carcinoma gastrico avanzato, nei pazienti sottoposti a chemioterapia intra-peritoneale post-operatoria precoce con Mitomicina C e 5-FU intra-peritoneali è stata osservata una sopravvivenza a 5 e 10 anni di 54.2% e 49.3%, rispettivamente verso il 40.1% ed il 36.2% del braccio di controllo, con una differenza statisticamente significativa (p=0.03) ed un'incidenza di disseminazione peritoneale del 15% nei pazienti sottoposti a chemioterapia intra-peritoneale precoce rispetto al 29% in quelli sottoposti solo a chirurgia. Negli ultimi 10 anni, quattro studi randomizzati condotti in Giappone (23) e Korea (24) hanno valutato la CIIP come trattamento adiuvante dopo resezione potenzialmente curativa. Il primo di questi studi non ha identificato alcuna differenza significativa tra i due bracci, probabilmente per l'esiguo numero di pazienti arruolati. Gli altri tre studi randomizzati hanno al contrario dimostrato come la CIIP determini una riduzione dell'incidenza di recidive peritoneali (p=0.001) ed un miglioramento della sopravvivenza (p=0.03) in assenza di eventi avversi post-operatori. È proprio sulla base di questi studi e sul razionale fisiopatologico della storia naturale del carcinoma gastrico e della disseminazione peritoneale che si è deciso di proporre uno studio randomizzato multicentrico europeo per determinare il ruolo della CIIP nel prevenire la disseminazione peritoneale dopo resezione curativa per carcinoma gastrico in pazienti ad alto rischio di recidiva peritoneale.

European Union Network of Excellence on Gastric Cancer
EUDRACT n. 2009-011518-98

GASTRECTOMIA D2 CON PERFUSIONE IPERTERMICO-ANTIBLASTICA (CIIP) IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA GASTRICO AD ALTO RISCHIO DI RECIDIVA PERITONEALE

Studio randomizzato multicentrico di fase III



BIBLIOGRAFIA

1. Chu DZ, Lang NP, Thompson C et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer 1989 Jan 15; 63(2):364-7*
2. Sadeghi B, Arvieux C, Gilly FN et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer 2000 Jan 15; 88(2):358-63*
3. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K, Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med 2008 Jul 31; 359(5):453-62*
4. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y et al. Peritoneal washing cytology: prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J Surg Oncol 1999 Oct; 72(2):60-4; discussion 64-5*
5. Nishimori H, Yasoshima T, Denno R et al. A novel experimental mouse model of peritoneal dissemination of human gastric cancer cells: different mechanisms in peritoneal dissemination and hematogenous metastasis. *Jpn J Cancer Res 2000 Jul; 91(7):715-22*
6. Cittadini G. Diagnostica per Immagini e Radioterapia. *V ed ECIG Genova, Italia, 2003*
7. Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol 2006 Aug; 32(6):625-7*
8. Garofalo A, Valle M. The Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis *Cancer Journal 2009; 15(3):190-195*
9. Champault G, Barrat C. Laparoscopy in the staging of cancer of the stomach. *J Chir (Paris) 1999 Oct; 136(3):150-5*
10. Raj J, Urban LM, ReMine SG, Raj PK. Laparoscopic management of pseudomyxoma peritonei secondary to adenocarcinoma of the appendix. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A 1999 Jun; 9(3):299-303*
11. Denzer U, Hoffmann S, Helmreich-Becker I et al. Minilaparoscopy in the diagnosis of peritoneal tumor spread: prospective controlled comparison with computed tomography. *Surg Endosc 2004 Jul; 18(7):1067-70*
12. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer 2000 Jan 15; 88(2):358-63*
13. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol 1998 Apr-May; 14(3):254-61*
14. Sugarbaker PH. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: 1988 Du Pont lecture. *Can J Surg 1989 May; 32(3):164-70*

15. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *British J Surg 2005; 92:370-75*
16. Présentation du rapport de l'AFC. Glehen O, Elias D, Gilly FN. *ESSAI Page 101 Jeudi, 4 septembre 2008 10:00 10*
17. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Palliation with a glimmer of hope: management of resectable gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology 2001 Sep-Oct; 48(41):1238-47*
18. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, François Y, Vignal J, Gilly FN. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg 2004 Jan; 139(1):20-6*
19. De Roover A, Detroz B, Detry O, Coimbra C, Polus M, Belaiche J, Meurisse M, Honoré P. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) associated with curative surgery for locally advanced gastric carcinoma. An initial experience. *Acta Chir Belg 2006; 106:297-301*
20. Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Facchiano E, Jouet P, Coffin B, Parmentier G, Hay JM, Flamant Y, Msika S. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience *Eur J Surg Oncol 2008; 34:1246-1252*
21. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med 2006; 355:11-20*
22. Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg 1998 Sep; 228(3):347-54*
23. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T et al. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer 1997 Mar 1; 79(5):884-91*
24. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for respectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol 2007 Oct; 14(10):2702-13 Epub 2007 Jul 26*

Carcinosi del colon-retto

Per alcuni decenni, la sopravvivenza mediana ad 1 anno dei pazienti con carcinomi colorettali avanzati, trattatati con chemioterapia sistemica, è rimasta immodificata. Negli ultimi anni, è stata però messa a punto ed utilizzata, in un sottogruppo di pazienti con metastasi epatiche, traendone benefici significativi, la chirurgia resettiva del fegato. Ciò può verosimilmente essere interpretato alla luce del fatto che il carcinoma colorettale si caratterizza per la sua diffusione "ordinata", secondo un meccanismo, descritto da Weiss, di metastatizzazione in *step* successivi o "metastasi dalla metastasi". E' proprio questa modalità di diffusione che consente di intuire la potenziale efficacia di una chirurgia, come la peritonectomia, che si pone l'obiettivo di asportare la malattia in corrispondenza della sua ultima frontiera. Peraltro, già Chu alla fine degli anni '80 (1), ma anche Sadeghi in tempi molto più recenti (2), a conclusione di interessanti studi concernenti la storia naturale delle carcinosi di origine colorettale, hanno messo in evidenza che almeno il 25% dei pazienti perviene all'*exitus* senza alcun segno di malattia extra-peritoneale, a conferma dell'ipotesi che il peritoneo possa ragionevolmente essere considerato, in questi casi, il margine ultimo della malattia.
Attorno alla metà degli anni 2000, l'introduzione nella pratica clinica di nuovi efficaci agenti antiblastici ha incrementato, fino a 20 mesi, la sopravvivenza mediana dei pazienti con carcinomi colorettali avanzati. Questo risultato, verosimilmente non riproducibile nei pazienti con carcinosi peritoneale, ha costituito un razionale presupposto per l'efficace integrazione terapeutica di chirurgia, chemioipertermia loco-regionale e chemioterapia sistemica adiuvante, integrazione che ha consentito di ottenere successi prima insperati, con una sopravvivenza globale, in alcuni studi clinici recenti, fino al 50% a 5 anni.

Incidenza e patogenesi

Una diffusione peritoneale è già evidente all'esplorazione dell'addome in circa l'8-10% dei pazienti operati per carcinoma colorettale primitivo ed in circa il 25% di quelli recidivati. La causa più frequente che sta alla base dell'insorgenza della carcinosi peritoneale è identificabile nell'infiltrazione neoplastica della sierosa intestinale. La ricerca di cellule neoplastiche nel liquido di lavaggio peritoneale, prima dell'atto resettivo, ha dato esito positivo in una

percentuale variabile dal 3% al 28%, mentre lo *scraping* della sierosa in corrispondenza della neoplasia ha fornito la dimostrazione della presenza di cellule neoplastiche vitali e dotate di capacità proliferativa in un *range* compreso tra il 15% ed il 42% dei casi (3). E' stata poi chiamata in causa, anche se probabilmente non ricopre un ruolo di rilievo, la caduta di cellule neoplastiche in seguito alle manovre chirurgiche di manipolazione del tumore nel corso dell'intervento. Sembra, infatti, che si tratti, in quest'ultima evenienza, di una modalità secondaria, dal momento che, negli studi in cui il lavaggio peritoneale è stato attuato prima e dopo la resezione del tumore, la positivizzazione della ricerca di cellule neoplastiche è rimasta contenuta entro un *range* che oscilla dallo zero al 10% dei casi (3). Infine, bisogna precisare che, sebbene questi sembrino essere i meccanismi patogenetici della carcinosi peritoneale, la letteratura è controversa sul significato prognostico della presenza di cellule tumorali libere in peritoneo nei pazienti con adenocarcinoma colorettale per quanto riguarda la sopravvivenza e, forse, anche l'insorgenza della carcinosi.

Indicatori di prognosi

L'approccio loco-regionale aggressivo con peritonectomia e chemioipertermia (CIIP) ha in effetti modificato la storia naturale della carcinosi di origine colorettale, consentendo sopravvivenze mediane vicine ai 2 anni con una percentuale di pazienti lungo-sopravviventi che oscilla tra il 22% ed il 49% (4). Il trattamento è però costoso, *time-consuming* e paga un prezzo in termini di morbilità e mortalità che può essere contenuto solo dopo un adeguato apprendimento.

La corretta selezione dei pazienti (5) è senza dubbio in grado di migliorare l'indice terapeutico, tanto che in casistiche ben selezionate sono state registrate percentuali di sopravvivenza che raggiungono e talora superano il 50% a 5 anni, riducendo nello stesso tempo l'incidenza delle complicanze, anch'esse direttamente correlate all'estensione della carcinosi. Le stesse complicanze rendono spesso necessario procrastinare od eliminare del tutto la chemioterapia sistemica adiuvante, che dovrebbe completare il trattamento integrato. Analogamente ad altre patologie neoplastiche, una corretta selezione dei pazienti dovrebbe basarsi su criteri di stadiazione molto accurati, su parametri biologici e molecolari predittivi di risposta alla terapia e su *target* di progressione attualmente non disponibili, anche se molti sono gli studi in corso in questo campo.

Di fatto, ancora oggi, i parametri prognostici di maggior impatto sono gli stessi già evidenziati a conclusione delle prime ricerche negli anni '90 e cioè la quantità di malattia peritoneale, più spesso indicata in termini di Indice di Carcinosi Peritoneale (PCI) e la probabilità di citoriduzione completa, Completezza di Citoriduzione (CC). Il valore di PCI, che dovrebbe costituire il fattore discriminante di inclusione al trattamento, non è chiaro. In studi diversi, un indice di 20, 15 od anche 13 è stato assunto come valore soglia. Sembra comunque ragionevole affermare che il trattamento delle carcinosi di origine colorettale con PCI > 20 dovrebbe essere fortemente sconsigliato, anche se un giudizio di controindicazione assoluta non può basarsi solo sul PCI, ma dovrebbe tenere conto anche di altri fattori, di minor impatto, ma che nel loro insieme possono essere utili per delineare il profilo di ciascun paziente. Età e *performance status* indicano la probabilità di portare a termine il trattamento integrato e quindi di trarne un risultato terapeutico. La presenza di sintomi di ostruzione intestinale o di ascite correla con una malattia diffusa, in genere, anche al piccolo intestino e riduce le probabilità di una citoriduzione chirurgica ottimale anche del 90% dei casi. Reiterati interventi chirurgici, quando in presenza di carcinosi, spostano l'ultimo margine di malattia nei tessuti extraperitoneali, rendendo ancora più difficile una chirurgia "regolata" ed efficace. Un alto *grading* della neoplasia ed un intervallo libero da malattia tra tumore primitivo ed insorgenza della carcinosi < 24 mesi sono indice di maggiore aggressività biologica ed è presumibile che correlino sfavorevolmente con l'*outcome* oncologico. Analogo significato possiedono le metastasi linfonodali ed epatiche, anche se resecabili. Infatti, in queste circostanze, alla dimostrazione dell'avvenuta disseminazione ematogena si sovrappone la maggiore complessità dell'intervento operatorio con una più elevata probabilità di complicanze. Per quanto riguarda poi le caratteristiche istologiche, il tipo mucinoso, che era considerato nei primi anni '90 quello a prognosi più favorevole rispetto al tipo intestinale, perché si ipotizzava che la mucina si ponesse come interfaccia tra neoplasia e sierose inibendone il contatto, ha in realtà una prognosi peggiore, se non altro perché la mucina si associa ad una precoce distribuzione ubiquitaria della malattia. Di fatto, se una valutazione di insieme dei succitati parametri può aiutare, nessuno di essi ha però caratteristiche tali da poter essere assunto come indicazione o controindicazione assoluta. La stessa presenza di metastasi epatiche, sincrone alla carcinosi peritoneale, è stata oggetto di uno studio su 24 pazienti che

ha dimostrato un'interessante sopravvivenza globale del 42% ed un decorso libero da malattia del 23% a 3 anni.
Pertanto, in assenza di indicatori di impatto prognostico assoluto, appare corretto tenere in considerazione i fattori elencati, ma va anche tenuto presente che tra tutti, solo PCI, CC e presenza di metastasi a distanza hanno mantenuto, con qualche eccezione, un valore prognostico indipendente nelle analisi multivariate.

Work-up pre-operatorio

Il *target* dell'intervento chirurgico deve essere la citoriduzione completa (CCR-0). La malattia macroscopica residua minima (CCR-1), nonostante si consideri adeguata per la diffusione e l'efficacia dei farmaci antiblastici utilizzati nel corso della perfusione intra-operatoria (CIIP), tuttavia correla con una sostanziale diminuzione della sopravvivenza mediana che passa da 43 a 17 mesi nell'esperienza di Verwaal (6), da 33 a 13 mesi nello studio multicentrico di Glehen (7) e da 25 a 11 mesi nell'esperienza della SITILO (8). Fortemente associati al fallimento della citoriduzione chirurgica sono la presenza di metastasi epatiche, specie se di grosse dimensioni od in numero > 3, la presenza di segni di ostruzione biliare o ureterale e segni di ostruzioni multiple del piccolo intestino o di coinvolgimento massivo del mesentere.
Perno del *work-up* pre-operatorio deve quindi essere lo *staging* con uno studio il più possibile accurato della distribuzione della malattia, nel tentativo di prevedere la possibilità di una citoriduzione chirurgica completa. A questo scopo, la tecnica non invasiva più affidabile è la TC spirale multistrato, malgrado anch'essa manifesti una sensibilità molto variabile, dal 60% al 90%, in rapporto alla qualità dell'apparecchiatura, al volume ed alla localizzazione degli impianti neoplastici. Yan (9) ha elaborato un algoritmo che suddivide i pazienti con mesotelioma in 4 classi in rapporto al riscontro TC; l'associazione di evidenza di malattia epigastrica di diametro > 5 cm associata ad ispessimento nodulare o ad ostruzioni multiple segmentarie del piccolo intestino si assocerebbe ad una probabilità di fallimento del 100%. Di fatto, un recente studio di Esquivel (10) dimostra una scarsa correlazione tra PCI, calcolato pre-operatoriamente con la TC, e quello intra-operatorio: su 52 pazienti con carcinosi peritoneale di origine colorettale, il PCI medio calcolato con la TC era di 8.6 e quello intra-operatorio di 13.2.
La PET/TC è un ottimo esame d'integrazione, purtroppo ancora costoso e non disponibile ovunque. E' di particolare utilità qualora sussistano dubbi interpretativi o nei casi in cui la diffusione di malattia ponga al

limite le indicazioni: la risoluzione spaziale di 4-6 mm e l'aspecificità del fluoro-desossi-glucosio come tracciante ne limitano un uso più estensivo.
La laparoscopia è probabilmente il miglior esame di stadiazione regionale a nostra disposizione ed ha il suo punto di forza dove maggiori sono le limitazioni degli esami non invasivi, cioè la discriminazione delle piccole localizzazioni di malattia. Inoltre, consente il prelievo di materiale biologico per analisi geniche o biomolecolari, che diverranno essenziali per la valutazione prognostica. In mani molto esperte, è risultata fattibile anche in pazienti con estese aderenze viscero-parietali ed il rischio di disseminazione di malattia lungo il tramite dei *trocar* non sembra essersi concretizzato nei pochi studi pubblicati al riguardo.
Negli ultimi 15 anni, sono stati resi noti i risultati di molteplici studi clinici concernenti il trattamento loco-regionale integrato delle carcinosi peritoneali di origine colorettale (CRPC). Ciò è valso a mettere in evidenza la fattibilità e l'efficacia del trattamento stesso, anche se sono rimasti praticamente senza risposta molti quesiti in termini di selezione dei pazienti, di *timing* e regimi di chemioterapia intra-peritoneale, di tecnica di perfusione, nonché di specifici *skilling* e di curve di apprendimento.
Anche considerando solo i criteri di selezione dei pazienti, gli studi variano talora per aspetti potenzialmente di grande impatto sul risultato oncologico, come l'opportunità di includere i portatori di metastasi epatiche o linfonodali.
Nell'intento di rispondere a questi interrogativi sono stati portati a termine finora 4 studi controllati.
Nel 2003, Verwaal (6) ha pubblicato i risultati di uno studio clinico su 105 pazienti con CRPC, randomizzati per un braccio sperimentale trattato con citoriduzione chirurgica (CRS), perfusione intra-peritoneale ipertermica (CIIP) con Mitomicina C e chemioterapia sistemica con 5-Fluorouracile (5-FU) ed Acido Folinico verso un braccio di controllo trattato con chirurgia di palliazione e la stessa chemioterapia sistemica. Dopo un *follow-up* mediano di 21.6 mesi, la mediana di sopravvivenza è risultata pressoché doppia nel braccio sperimentale rispetto a quello di controllo con una differenza statisticamente significativa (22.3 vs 12.6 mesi; p=0.032). Di rilievo è che tale risultato sia stato ottenuto nonostante la citoriduzione completa (CCR-0) fosse stata raggiunta solo nel 18% dei casi trattati e che su 18 pazienti CCR-0, 17 (94%) fossero ancora vivi al termine dello studio, mentre solo 7 pazienti su 21 (33%) con residuo

macroscopico minimo (CCR-1) e 3 pazienti su 10 (30%) con malattia residua *bulky* (CCR-2) fossero sopravviventi allo stesso intervallo di tempo. La percentuale di complicanze è stata elevata, con 8% di mortalità correlata al trattamento sperimentale e una mortalità a 6 mesi uguale nei 2 bracci.
Nel 1995, uno studio randomizzato (11) che poneva a confronto CRS e chemioterapia intra-peritoneale post-operatoria precoce (EPIC) verso solo chemioterapia sistemica era stato condotto da Elias e subito abbandonato, perché i pazienti rifiutavano il reclutamento nel braccio di controllo. Nel 1996, il braccio di controllo veniva modificato aggiungendo la CRS, ma ciononostante lo studio è stato chiuso prematuramente senza riuscire ad includere i 90 pazienti necessari alle valutazioni statistiche. Nei 35 pazienti trattati non è stato possibile evidenziare vantaggi oncologici correlati all'EPIC, però è emersa una sopravvivenza a 2 anni nel gruppo CCR-0 del 60%, ben superiore al 10% ottenuto su un gruppo di pazienti trattato con sola chemioterapia sistemica.
Mahteme (12) ha messo a confronto i risultati su 18 pazienti con CRPC trattati con citoriduzione chirurgica ed EPIC a base di 5-FU, 6 giorni al mese per 6 mesi, verso altrettanti pazienti omogenei per sesso, età, *performance status* e localizzazioni di malattia, selezionati da studi controllati di chemioterapia e trattati con 5-FU ed Acido Folinico con o senza Metotrexate. In 2 pazienti il trattamento chemioterapico intra-peritoneale dopo il primo mese è stato modificato sulla base di test di chemiosensibilità, sostituendo il 5-FU rispettivamente con Cisplatino ed Irinotecan. La sopravvivenza mediana è stata di 32 mesi nel braccio sperimentale e di 14 mesi nel gruppo di controllo.
Del tutto recentemente, infine, sono stati resi noti i risultati di una meta-analisi condotta su 47 memorie scientifiche per un totale di circa 3.000 pazienti. Sono stati messi a confronto CRS con chemioterapia intra-peritoneale peri-operatoria verso trattamento palliativo in presenza di CRPC ed è emerso un vantaggio statisticamente molto significativo ($p<0.001$) del trattamento integrato rispetto all'approccio palliativo (13).
E' controverso il significato da attribuire all'eventuale presenza di metastasi epatiche che, in alcune esperienze, pare si siano comportate come fattore prognostico negativo, ma che in definitiva, se resecabili, non possono considerarsi una controindicazione assoluta al trattamento integrato.

BIBLIOGRAFIA

1. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer 1989 Jan 15; 63(2):364-7 PubMed PMID:2910444*
2. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, François Y, Vignal J, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer 2000 Jan 15; 88(2):358-63 PubMed PMID:10640968*
3. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJG, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Incidence and current treatment strategies. *Ann Surg 2006 Feb; 243(2):212-22 PubMed PMID:16432354*
4. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol 2006 Aug 20; 24(24):4011-9 PubMed PMID:16921055*
5. Yan TD, Sim J, Morris DL. Selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol 2007 Jun; 14(6):1807-17 PubMed PMID: 17342564*
6. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol 2008 Sep; 15(9):2426-32 PubMed PMID: 18521686*
7. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentes AA, Lorimier G, Bernard JL, Bereder JM, Porcheron J, Gomez-Portilla A, Shen P, Deraco M, Rat P. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol 2004 Aug 15; 22(16):3284-92 PubMed PMID: 15310771*
8. Cavaliere F, Valle M, De Simone M, Deraco M, Rossi CR, Di Filippo F, Verzi S, Giannarelli D, Perri P, Pilati PL, Vaira M, Di Filippo S, Garofalo A. 120 peritoneal carcinomatoses from colorectal cancer treated with peritonectomy and intra-abdominal chemohyperthermia: a S.I.T.I.L.O. multicentric study. *In Vivo 2006 Nov-Dec; 20(6A):747-50 PubMed PMID: 17203760*

9. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Sugarbaker PH. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer 2005 Feb 15; 103(4):839-49 PubMed PMID: 15637690*
10. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol 2009 Jan 8;7:5 PubMed PMID: 19133112*
11. Elias D, Delperro JR, Sideris L, Benhamou E, Pocard M, Baton O, Giovannini M, Lasser P. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol 2004 May; 11(5):518-21 PubMed PMID: 15123461*
12. Mahteme H, Hansson J, Berglund A, Påhlman L, Glimelius B, Nygren P, Graf W. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer 2004 Jan 26; 90(2):403-7 PubMed PMID: 14735184*
13. Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol 2009 Aug; 16(8):2152-65 PubMed PMID: 19434455*

3.3 Neoplasie epatiche

Lesioni primitive

Carcinoma epatocellulare

Il carcinoma epatocellulare o epatocarcinoma (EC), il più frequente tumore primitivo del fegato, rappresenta, a livello mondiale, la terza causa di morte per cancro. In Italia, esso occupa una posizione intermedia per tassi di incidenza e mortalità e rappresenta la settima causa di morte per tumore, con circa 5.000 decessi, ossia circa il 3% delle morti per tumore.

L'epatocarcinoma di solito si manifesta in pazienti con cirrosi; in particolare, le infezioni croniche da virus dell'epatite B e C sono fattori favorenti l'insorgenza di tale neoplasia.

La resezione epatica è un trattamento potenzialmente curativo per pazienti eleggibili per tale procedura. Risultati di ampi studi retrospettivi mostrano nei pazienti con EC sottoposti a resezione epatica una sopravvivenza a 5 anni superiore al 50% (1) ed in casi selezionati la sopravvivenza a 5 anni ha superato il 70% (2). Caratteristiche ideali per la chirurgia sono: tumori solitari senza invasione vascolare (il rischio d'invasione vascolare e di disseminazione aumenta con l'aumentare delle dimensioni) (3), ottima riserva funzionale epatica (Child-Pugh *score* A) ed assenza di ipertensione portale.

Il trapianto epatico rappresenta un'altra opzione potenzialmente curativa per pazienti con *early* EC. In uno studio pubblicato nel 1996, Mazzaferro et al. (4) hanno dimostrato una sopravvivenza a 4 anni ed una sopravvivenza libera da malattia rispettivamente dell'85% e del 92% in un selezionato gruppo di pazienti (evidenza radiologica di un tumore singolo di diametro < 5 cm o 2-3 tumori ciascuno < 3 cm, senza evidenza di invasione vascolare macroscopica o metastasi a distanza, secondo i "Criteri di Milano"). Tali risultati sono stati confermati anche in studi più recenti, che utilizzavano gli stessi criteri di selezione (5).

Le terapie loco-regionali nel trattamento dell'EC mirano ad ottenere una necrosi tumorale selettiva; tale obiettivo è perseguibile fondamentalmente attraverso due metodiche: l'ablazione o l'embolizzazione. L'efficacia degli approcci loco-regionali nel trattamento dell'EC non è però certamente comparabile a quella della resezione o del trapianto (6).

Ablazione

La necrosi del tumore può essere ottenuta mediante ablazione chimica (PEI) che prevede l'infusione nel tumore di sostanze denaturanti come l'etanolo o l'acido acetico o mediante ablazione termica, che provoca la morte dei tessuti mediante il freddo (crioablazione) od il calore (ablazione mediante radiofrequenza - RF, microonde o laser); l'approccio può essere laparoscopico, percutaneo od *open*.

Le due metodiche più comunemente utilizzate sono la RF e la PEI.

Gli studi hanno mostrato che le terapie ablative sono maggiormente efficaci nel caso di tumori di dimensioni non > 3 cm (7,8). Mazzaferro et al. hanno fornito ulteriori prove riguardo all'importanza delle dimensioni del tumore nel determinare l'efficacia della terapia ablativa nel trattamento dell'EC (9). In questo studio prospettico condotto su 50 pazienti con cirrosi epatica sottoposti ad RF in lista d'attesa per trapianto epatico, il tasso di necrosi tumorale completa globale era del 55% e del 63% quando erano considerati solo i tumori < 3 cm. Lo studio di Raut et al. condotto su 194 pazienti con *early* EC sottoposti a RF mostra tassi di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni rispettivamente dell'84.5%, 68.1% e 55.4% (10).

L'efficacia di RF e PEI nel trattamento di pazienti di classe A di Child con EC è stata valutata in alcuni studi clinici controllati randomizzati. La RF si è dimostrata superiore alla PEI sia in termini di risposte complete (65.7% vs 36.2%) sia di recidiva locale (11). L'incidenza di complicanze associate alle terapie ablative nel trattamento dell'EC è relativamente bassa; in uno studio clinico randomizzato controllato che confrontava l'utilizzo di RF e PEI nel trattamento di pazienti con EC, l'incidenza di complicanze maggiori e di mortalità erano rispettivamente del 4.8% e zero (12).

L'ablazione può essere anche ottenuta attraverso trattamenti di radioterapia e radiochirurgia stereotassica (vedi cap. 2.2).

Embolizzazione

L'embolizzazione, nella forma dell'embolizzazione trans-arteriosa (TAE), della chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE) e della radioembolizzazione (SIRT) è basata sull'infusione selettiva di particelle nel ramo dell'arteria epatica che rifornisce le lesioni tumorali. Il razionale di TAE e TACE è quello di ridurre il flusso ematico al tumore con conseguente ischemia e necrosi. La TACE si distingue dalla TAE per la somministrazione, attraverso il catetere arterioso, di una dose concentrata di chemioterapia (Doxorubicina o

Cisplatino) combinata con un agente emulsionante, prima delle particelle embolizzanti.
Il criterio generale di selezione dei pazienti da sottoporre alle procedure di embolizzazione include malattia non resecabile né suscettibile della sola terapia ablativa, in assenza di metastasi a distanza.
Due studi clinici randomizzati hanno mostrato benefici della TACE in termini di sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto, in pazienti con EC non resecabile (13,14).
Trombosi portale (15), classe C di Child (15) e valore di bilirubinemia totale > 3 mg/ml (16) rappresentano fattori predittori di cattiva prognosi in pazienti trattati con TACE. Complicanze di TAE e TACE includono: trombosi portale acuta, scompenso funzionale epatorenale, colecistite e tossicità midollare, mentre i tassi di mortalità sono solitamente < 5% (13,17).
La SIRT invece utilizza microsfere di resina (SIR-Spheres) arricchite con Ittrio-90, un radioisotopo che emette radiazioni beta; dopo l'inoculo nell'arteria che alimenta il tumore, le microsfere, intrappolate nel letto vascolare dello stesso, distruggono le cellule neoplastiche attraverso l'emissione delle radiazioni. In uno studio di fase II condotto su 108 pazienti con EC non resecabile con e senza trombosi portale, seguiti per più di sei mesi, si è osservato un tasso di risposta parziale del 42.2%; le complicanze della procedura includevano colecistite e formazione di ascessi (18).

Combinazioni di terapie loco-regionali
Recentemente, alcuni studi hanno valutato la possibilità di combinare più terapie loco-regionali per il trattamento di pazienti con EC non resecabile.
Uno studio retrospettivo, condotto su pazienti con una singola lesione da EC di dimensioni > 7 cm e trattati con la combinazione di TAE ed ablazione verso resezione epatica, mostrava indici di sopravvivenza ad 1, 3 e 5 anni del 97%, 77% e 56%, rispettivamente per pazienti che ricevevano la terapia di combinazione e dell'81%, 70% e 58% per i pazienti sottoposti invece alla chirurgia (19).
In virtù di quanto precedentemente esposto, pazienti con lesioni da EC di diametro compreso tra 3-5 cm, non eleggibili per la resezione od il trapianto, potrebbero beneficiare di un trattamento combinato di RF ed embolizzazione.

Terapie sperimentali

Nemorubicina cloridrato somministrata tramite arteria epatica in associazione a Cisplatino

La Nemorubicina cloridrato è un derivato della Doxorubicina (DOX); in studi sperimentali, la Nemorubicina è risultata circa 80-150 volte più potente della DOX. L'entità e l'incidenza degli effetti collaterali della Nemorubicina, somministrata per via intra-arteriosa, sono risultati essere considerevolmente minori rispetto a quelli osservati a seguito della somministrazione endovenosa, con una buona efficacia in termini di risposte obiettive. Attualmente, è in corso uno studio di fase II, multicentrico internazionale, teso ad investigare l'efficacia e la tollerabilità di Nemorubicina somministrata per via intra-arteriosa in associazione a Cisplatino, in pazienti con EC primario non resecabile. Risultati preliminari (20) hanno mostrato un tasso di risposte obiettive (includendo riposte complete, parziali e stabilizzazioni) del 56% con una buona tollerabilità del trattamento; i più frequenti effetti collaterali erano: *fatigue*, nausea, vomito e diarrea.

ThermoDox® in combinazione con la procedura di RF

ThermoDox® è un farmaco sperimentale sensibile al calore, che rilascia DOX quando viene esposto al calore della RF; il farmaco viene somministrato per via endovenosa almeno 15 minuti prima della procedura. Il razionale su cui si fonda la combinazione delle due procedure è quello di estendere il trattamento alla regione immediatamente esterna al tumore, nell'area prossima ai suoi margini ed al resto del fegato; questo approccio combinato aumenta l'ampiezza della regione di tessuto che può essere trattata. Attualmente, viene condotto uno studio clinico di fase III, multicentrico internazionale, per valutare gli effetti di ThermoDox® in combinazione con la procedura di RF rispetto alla sola RF, nel trattamento del carcinoma epatocellulare. Nella fase I del suddetto studio, il farmaco, testato su più di 50 pazienti, è risultato essere ben tollerato.

Opzioni terapeutiche per il trattamento del carcinoma epatocellulare

TERAPIA	*INDICAZIONE*
Chirurgia	
Resezione epatica	Pazienti in buone condizioni generali, con malattia in stadio iniziale, monofocale, con buona riserva funzionale epatica (Child-Pugh A-B6), senza ipertensione portale.
Trapianto epatico	Pazienti con un tumore singolo di diametro < 5 cm o 2-3 tumori, ciascuno < 3 cm, senza evidenza di invasione vascolare macroscopica o metastasi a distanza (Criteri di Milano).
Trattamenti loco-regionali	
Ablazione a radiofrequenza (RF) Radioterapia/Radiochirurgia Stereotassica (SRT-SRS)	Pazienti in buone condizioni generali, con non più di tre lesioni tumorali di diametro ≤ 3.5 cm, in situazione di relativo compenso funzionale epatico (Child-Pugh A-B10).
Alcolizzazione (PEI)	Pazienti in buone condizioni generali con non più di tre lesioni tumorali di diametro ≤ 2-3 cm, capsulate, in situazione di relativo compenso funzionale epatico (Child-Pugh A-B10).
Embolizzazione trans-arteriosa (TAE) - Chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE)	Pazienti con un tumore multinodulare o con un nodulo singolo > 5 cm non suscettibile di trattamento chirurgico o percutaneo, in situazione di relativo compenso funzionale epatico (Child-Pugh A-B8).
Radioembolizzazione (SIRT)	Pazienti con un tumore multinodulare (parenchima epatico coinvolto < 50%), non suscettibile di trattamento chirurgico o percutaneo, in situazione di relativo compenso funzionale epatico (Child-Pugh A-B8).
Combinazione di trattamenti loco-regionali	Pazienti con lesioni tumorali di diametro compreso tra 3-5 cm, non eleggibili per la resezione od il trapianto, in situazione di relativo compenso funzionale epatico (Child-Pugh A-B6).
Trattamenti sperimentali	
Nemorubicina cloridrato somministrata tramite arteria epatica in associazione a Cisplatino	Pazienti con un tumore multinodulare non suscettibile di trattamento chirurgico o percutaneo, in situazione di relativo compenso funzionale epatico (Child-Pugh A-B).
ThermoDox® in combinazione con la procedura di RF	Pazienti con non più di quattro lesioni di cui almeno una ≥ 3 cm e nessuna > 7 cm, in situazione di relativo compenso funzionale epatico (Child-Pugh A-B).

Carcinoma della colecisti

Il carcinoma della colecisti è una neoplasia rara, frequentemente associata alla calcolosi della colecisti. Da un punto di vista istologico, si tratta di un adenocarcinoma. Nei casi avanzati, può insorgere ittero di tipo ostruttivo per invasione dei dotti biliari; ove possibile, in questi casi, possono essere indicati interventi di drenaggio delle vie biliari mediante apposizione di endoprotesi per via endoscopica (*Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography*, ERCP) o per via percutanea (*Percutaneous Transhepatic Cholangiography*, PTC).

La prognosi è severa; raramente la chirurgia può essere risolutiva. Scarsa importanza rivestono le terapie loco-regionali per il trattamento del carcinoma della colecisti. L'eccezione è rappresentata dal possibile utilizzo dell'ablazione termica mediante il calore (ablazione mediante RF, microonde o laser) o della radioembolizzazione per il trattamento di eventuali metastasi epatiche, in assenza di localizzazioni secondarie in altri organi.

Di scarsa utilità sono la chemioterapia e la radioterapia.

Colangiocarcinoma

Il colangiocarcinoma, che origina dall'epitelio dei dotti delle vie biliari intraepatiche ed extraepatiche, non è un tumore molto frequente (meno del 2% di tutte le diagnosi di cancro). Il tasso d'incidenza del colangiocarcinoma è pari a 1.2/100.000 persone, con i due terzi di tutti i casi che si verificano in pazienti con più di 65 anni di età e con un aumento del tasso di incidenza di quasi dieci volte in quelli con più di 80 anni. La classificazione di uso corrente è quella che distingue il colangiocarcinoma in tumore intraepatico, peri-ilare e distale. I colangiocarcinomi che coinvolgono la confluenza del dotto epatico destro e sinistro, noti come colangiocarcinomi ilari o tumori di Klatskin (dal nome di chi li descrisse per la prima volta nel 1965), rappresentano il 50-65% dei casi. I pazienti non trattati solitamente muoiono entro 6-12 mesi dalla diagnosi. Il colangiocarcinoma è pertanto una patologia sporadica ad eziologia sconosciuta; l'unico fattore di rischio riconosciuto è rappresentato dall'infiammazione cronica dell'epitelio duttale.

Il colangiocarcinoma ilare è il più difficile da diagnosticare e conseguentemente da trattare. L'unica terapia che abbia portato a qualche risultato è quella chirurgica, anche se la maggior parte dei pazienti non sono candidati all'intervento a causa dello stadio avanzato della malattia al momento della diagnosi. Per i pazienti che

dopo l'intervento chirurgico mostrano residuo locale di malattia, è essenziale una valutazione multidisciplinare per la valutazione delle opzioni terapeutiche possibili. Sebbene la strategia terapeutica ottimale non sia stata ancora definita, tra le opzioni possibili figura anche la terapia ablativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Chok KS, Ng KK, Poon RT et al. Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg 2009; 96:81-87*
2. Poon RT, Fan ST, Lo CM et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg 2002; 235:373-382*
3. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg 2005; 140:450-7; discussion 457-8*
4. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med 1996; 334:693-699*
5. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol 2008; 15:1001-1007*
6. Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A et al. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg 2004; 240:102-107*
7. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explants analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl 2005; 11:1117-1126*
8. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology 2000; 214:761-768*
9. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg 2004; 204:900-909*
10. Raut CP, Izzo F, Marra P et al. Significant long-term survival after radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg Oncol 2005; 12:616-628*

11. Lin SM, Lin CJ, Lin CC et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < o = 4 cm. *Gastroenterology 2004; 127:1714-1723*
12. Lin SM, Lin CJ, Lin CC et al. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut 2005; 54:1151-1156*
13. Llovet JM, Real MI, Montana X et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet 2002; 359:1734-1739*
14. Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology 2002; 35:1164-1171*
15. Llado L, Virgili J, Figueras J et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer 2000; 88:50-57*
16. Doan PL, O'Neil BH, Moore DT et al. Predictors of survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *J Clin Oncol 2008; Gastrointestinal Cancers Symposium: abstract 204*
17. Maluccio MA, Covey AM, Porat LB et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol 2008; 19:862-869*
18. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology 2008; 47:71-81*
19. Maluccio M, Covey AM, Gandhi R et al. Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. *J Vasc Interv Radiol 2005; 16:955-961*
20. Izzo F, Catino AM, Vogl TJ et al. Phase II trial of nemorubicin hydrochloride (nemorubicin) in combination with cisplatin (cDDP) in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC): first step results. *ASCO Annual Meeting 29/5 - 2/6/2009 Orlando, Florida - USA: Abstract book p 4593*

Lesioni secondarie

Premessa

Le metastasi epatiche colorettali rappresentano le lesioni secondarie di maggior incidenza nel fegato ed anche un ottimo modello clinico per il trattamento multidisciplinare, ivi incluse le terapie loco-regionali.

Negli anni '80 e '90, quando la chemioterapia sistemica non aveva ancora fornito risultati rilevanti, nei pazienti con metastasi epatiche multiple bilaterali l'impiego di Fluorodeossiuridina (FUDR) per via arteriosa epatica (HAI) ottenne significative risposte cliniche, anche di durata consistente e, a volte, correlate con una sopravvivenza mediana > 12-15 mesi. Quel primo modello clinico di trattamento loco-regionale epatico aprì anche il campo all'impiego di combinazioni terapeutiche loco-regionale e sistemica, al fine di contrastare il potenziale locale della malattia metastatica. Sfortunatamente, a quel tempo la chirurgia resettiva epatica viveva la prima fase della sua maturazione e grandi erano i limiti che si ponevano in termini strategici e tecnici. Parimenti, anche la tecnologia chirurgica di settore non aveva ancora espresso prodotti di rilievo, in grado di ottimizzare sensibilmente la sicurezza ed i risultati delle resezioni epatiche. Soprattutto, non si intravedeva ancora sinergia di intenti tra chirurgo, oncologo medico, radiologo interventista, patologo e biologo.

Purtroppo, ancor oggi, al momento della diagnosi almeno due terzi di tutti i pazienti con metastasi epatiche colorettali non risultano resecabili e la loro sopravvivenza a 5 anni non supera il 5-7%. La chemioterapia neoadiuvante può renderne resecabili sino al 30%, con un incremento correlato della sopravvivenza (20-40% a 5 anni).

Negli ultimi 10-15 anni, sono stati sperimentati diversi tipi di trattamento loco-regionale: termoablazione, chemioembolizzazione, radioembolizzazione, chemioterapia arteriosa epatica, radioterapia stereotassica, nel tentativo di integrarli con la chemioterapia sistemica al fine ultimo di migliorare il controllo della malattia epatica. A tutt'oggi, i risultati a lungo termine rimangono deludenti: generalmente, l'incremento della resecabilità è stato modesto, anche perché spesso i trattamenti loco-regionali sono stati impiegati in pazienti con malattia epatica molto avanzata e pesantemente pretrattati con chemioterapia sistemica.

L'obiettivo dichiarato di tutti i trattamenti loco-regionali epatici è di evocare una risposta clinica, ma sinora entità e durata di questa sono stati piuttosto deludenti, in termini di recupero alla resecabilità

chirurgica. Inoltre, ampie differenze emergono nelle diverse esperienze su alcuni criteri di indicazione chirurgica (limiti della malattia extraepatica concomitante, criteri dimensionali o strutturali nella valutazione della risposta, sinergismo con chemioterapia sistemica, ecc.). Il *goal* finale rimane la resezione chirurgica radicale, che, pur non di univoca definizione, rappresenta l'unico trattamento in grado di portare a guarigione una parte, progressivamente crescente di tutti i pazienti operati (1,2).

Applicazioni cliniche

I danni talvolta significativi dei regimi prolungati di chemioterapia sistemica a carico del parenchima epatico spesso limitano la tolleranza e l'efficacia terapeutica delle terapie loco-regionali epatiche. Nell'ultimo decennio, il progressivo incremento di risposte cliniche ottenuto dalla chemioterapia sistemica (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI), con o senza agenti biologici (Bevacizumab, Cetuximab, ecc.), si associa frequentemente ad un'ampia gamma di danni epatici, a volte gravi, quali lesioni sinusoidali, necrosi emorragiche centrolobulari, iperplasia nodulare rigenerativa, steatosi e steatoepatiti. Tutto ciò può condizionare negativamente fattibilità e successo terapeutico degli approcci loco-regionali (spesso successivi alla chemioterapia sistemica nella sequenza terapeutica), proprio a causa di un aumentato rischio di complicanze dei trattamenti invasivi percutanei (termoablazione) o di un aggravamento del danno epatico per i trattamenti *whole liver* (SIRT, chemioembolizzazione e chemioterapia arteriosa epatica).

La termoablazione con radiofrequenze (RF) delle metastasi colorettali da molti anni è entrata a pieno diritto nell'armamentario dei trattamenti loco-regionali, sia quale metodica percutanea guidata radiologicamente, sia quale procedura intra-operatoria a completamento di una resezione epatica (vedi cap. 2.2). Una recentissima *review* dell'*American Society of Clinical Oncology* ha analizzato l'efficacia e l'utilità della RF nei suddetti pazienti, prendendo in considerazione tre aspetti: a) l'efficacia della resezione epatica chirurgica verso RF per tumori resecabili; b) l'utilità della RF nei tumori non resecabili; c) i differenti approcci della RF (*open*, laparoscopico, percutaneo). La RF correla con *range* particolarmente ampi di sopravvivenza a 5 anni (14-55%) e recidiva locale (3.6-60%), basso tasso di mortalità (0-2%) e rischio contenuto di complicanze (6-9%) (3). L'ampiezza del *range* di sopravvivenza dopo RF lascia intuire quanto

non siano stati univoci i criteri di selezione dei pazienti per questa procedura, a svantaggio della dimostrazione del suo potenziale curativo. I differenti approcci hanno ulteriormente complicato l'interpretazione dei risultati, riferendosi a gruppi di pazienti molto diversi per estensione di malattia epatica. In termini di sopravvivenza, l'evidenza ha suggerito che la resezione epatica aumenta la sopravvivenza globale, particolarmente nei pazienti con tumore resecabile e senza metastasi extraepatiche. Nei tumori non resecabili, la RF ha dimostrato una significativa efficacia nei trattamenti palliativi di pazienti largamente pretrattati con molteplici linee di chemioterapia sistemica, prolungando l'intervallo alla progressione locale di malattia. Studi clinici di fase III sono quindi indispensabili per determinare l'efficacia e l'utilità della RF nell'incrementare la sopravvivenza libera da recidiva locale, da progressione e da malattia, come pure per valutare la relativa posizione con altre nuove tecniche ablative come la radioterapia e radiochirurgia stereotassica (vedi cap. 2.2 - CyberKnife, Tabella 2).

La chemioembolizzazione (TACE), da tempo validata per il trattamento loco-regionale dell'epatocarcinoma (vedi cap. 2.2), è stata talvolta utilizzata anche nel trattamento palliativo delle metastasi epatiche colorettali, quasi sempre come salvataggio in pazienti largamente pretrattati. In assenza di studi clinici che ne abbiano dimostrato l'utilità, la TACE rimane una scelta discutibile, non correlabile a benefici certi in termini di risposta ed allungamento della sopravvivenza.

La radioterapia selettiva epatica o radioembolizzazione epatica (SIRT) è un trattamento loco-regionale per il quale si utilizza la via angioradiologica, con un rilascio di microsfere di resina o vetro veicolanti l'Ittrio-90 (beta emittente) per via arteriosa epatica (4) (vedi cap. 2.2). Il *rationale* si basa sulla prevalente arterializzazione delle metastasi epatiche colorettali (5) e sulla capacità delle microsfere (~30 μm) di percorrere il letto arteriolare, ma non quello capillare, depositandosi prevalentemente nel distretto tumorale periferico, dove la crescita neoplastica è più esuberante (6). Negli ultimi 10 anni, la SIRT è stata impiegata in pazienti con lesioni secondarie da differenti istotipi di neoplasia primitiva (colon-retto, mammella, tumore neuroendocrino, ecc.), ma certamente la grande maggioranza dei casi trattati si riferisce agli adenocarcinomi colorettali (7). Nell'ambito di tale patologia, numerosi studi clinici di fase I e II ne hanno da tempo validato la sicurezza clinica, in pazienti peraltro ampiamente trattati con molteplici linee di chemioterapia sistemica (8,9).

In particolare, un recente studio *dose-escalation* di fase I ha indagato la combinazione Irinotecan-SIRT, riportando una tossicità contenuta, sia per gli eventi G3-4 (8-16%) sia per quelli complessivi 24-84%) (10), anche inferiore a quella dell'Irinotecan da solo 7-31% e 68-97%, rispettivamente. Sempre in pazienti già trattati con più linee di chemioterapia, la suddetta combinazione ha permesso di raggiungere interessanti valori di risposte obiettive (48%), sopravvivenza mediana libera da progressione epatica (9.2 mesi) e sopravvivenza globale (12.2 mesi), tutti risultati migliori di quanto ottenuto dagli studi clinici di fase II e III con Irinotecan: 4-13%; 2.6-4.3 mesi; 6.4-10 mesi, rispettivamente, ma anche con Irinotecan + Cetuximab, FOLFIRI, FOLFOX, Panitumumab (11).
Anche lo studio prospettico SITILO di fase II, che ha valutato l'efficacia della sola somministrazione di SIRT su 50 pazienti pesantemente pretrattati (> 3 linee nel 76%), ha confermato le sue potenzialità terapeutiche con controllo di malattia del 48%; sopravvivenza mediana di 13 e 16 mesi nei pazienti responsivi. Inoltre, per la prima volta, pur se in un limitato numero di casi, biopsie epatiche prima e dopo SIRT sono state analizzate per un profilo biologico, dimostrando espressioni più favorevoli nei pazienti responsivi (12).
Questi risultati hanno aperto la strada, negli ultimi anni, a studi clinici di fase I ovvero II randomizzati in prima linea, includenti SIRT in combinazione con chemioterapia sistemica (5-FU/LV, FOLFOX4) o HAI (FUDR). Gli studi randomizzati, anche se relativi a casistiche limitate, complessivamente 115 pazienti, hanno evidenziato benefici statisticamente significativi in termini di risposte cliniche, sopravvivenza mediana globale e libera da progressione nei bracci con SIRT (13).
Con l'avvio di studi clinici SIRT in prima ed in seconda linea, un obiettivo ancor più ambizioso è la retrostadiazione ai fini di una recuperata resecabilità chirurgica. Questa non è mai stata un obiettivo primario, negli studi prospettici sopra riportati, soprattutto per l'avanzato stadio di malattia epatica dei pazienti, sottoposti a numerose linee di trattamento. Ciò nonostante, in una casistica di 157 casi, è stata raggiunta una resezione epatica R0 nel 4.5% di essi, autorizzando quindi l'ipotesi che con trattamenti più precoci questa percentuale potrebbe diventare più rilevante, aprendo la strada all'impiego di SIRT anche in combinazione con la chemioterapia neoadiuvante nei pazienti inizialmente non resecabili.
Attualmente, due studi randomizzati di fase III sono stati avviati in prima linea: SIRFLOX, internazionale (450 pazienti) e FOXFIRE,

britannico (490), entrambi finalizzati a valutare FOLFOX +/- SIRT (SIRFLOX include anche Bevacizumab in tutti e due i bracci). Oltre alla sopravvivenza, saranno analizzati anche le percentuali di resezioni epatiche, risposte cliniche, pazienti avviati alla II linea ed il loro intervallo libero da progressione, la qualità di vita ed il costo/beneficio.
La Società Italiana di Terapie Integrate Loco-regionali in Oncologia (SITILO) ha disegnato uno studio randomizzato di fase II per la seconda linea in 174 pazienti che presentavano mutazioni di *K-ras*, con ampia finestra tessutale biomolecolare, al fine di confrontare la sopravvivenza libera da progressione epatica dopo chemioterapia sistemica +/- SIRT. E' anche il primo studio che intende analizzare l'*outcome* dei pazienti con *K-ras* mutato, a prognosi più sfavorevole rispetto a quelli con *K-ras wild type*.
In conclusione, probabilmente, l'impiego delle terapie loco-regionali in una fase più precoce della malattia metastatica epatica, in combinazione con linee più precoci di chemioterapia sistemica, potrebbe aumentare i tassi di risposta clinica, a tutto vantaggio del numero di casi da candidare a chirurgia radicale. E' auspicabile che l'efficacia dell'associazione di terapie sistemiche e loco-regionali sia valutata in studi clinici randomizzati condotti su pazienti con caratteristiche biologiche e prognostiche peggiori (*K-ras* mutato, profilo genico sfavorevole, ecc.). Infatti, soprattutto in riferimento allo stato di *K-ras*, è ormai dimostrata una macroscopica dicotomia della sopravivenza globale tra pazienti con *K-ras* mutato e non (zero vs 25% a 30 mesi) trattati con Irinotecan e Cetuximab.
Il futuro prossimo del trattamento loco-regionale delle metastasi epatiche colorettali è legato soprattutto all'ottimizzazione della sequenza terapeutica, al fine di aumentare ulteriormente i tassi di risposta clinica e quindi la resecabilità radicale. I significativi miglioramenti dei risultati della chemioterapia sistemica rappresentano una solida base alla quale aggiungere le varie opzioni di terapie loco-regionali; non va infatti dimenticato che, ancor oggi, almeno la metà dei pazienti chemiotrattati solo per via sistemica va in progressione *ab inizio*, prevalentemente a livello epatico. Inoltre, sempre a carico del fegato è da ascrivere la maggior parte delle progressioni di malattia nei casi che hanno inizialmente registrato una risposta clinica. Pertanto, è verosimile ipotizzare che un miglioramento dei risultati potrebbe essere associato ad una più marcata personalizzazione dei percorsi terapeutici integrati e della loro sequenza, prevalentemente basata su profili biologici.

BIBLIOGRAFIA

1. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Ragsin R, Schulic RD, Lillemoe KD, Yeo CL, Cameron JL. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg 2002; 235:759-766*
2. Adam R, Delvart V, Pascal G. A model to predict long-term survival. *Ann Surg 2004: 240: 644-657*
3. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD 3rd, Dorfman GS, Eng C, Fong Y, Giusti AF, Lu D, Marsland TA, Michelson R, Poston GJ, Schrag D, Seidenfeld J, Benson AB 3rd. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol 2010 Jan 20; 28(3):493-508*
4. Murthy R, Kennedy AS, Coldwell D. Technical aspects of theraspheres(TS) infusion. *J Vasc Interv Radiol 2002; 13:s2*
5. Ackerman NB, Lien WM, Kondi ES, Silverman NA. The blood supply of experimental liver metastases I: The distribution of hepatic artery and portal vein blood to "small" and "large" tumors. *Surgery 1970; 66:1067-72*
6. Gray BN, Anderson JE, Burton MA, van Hazel G, Codde J, Morgan C, Klemp P. Regression of liver metastases following treatment with yttrium 90 microspheres. *Aust N Z J Surg 1992; 62:105-110*
7. Kennedy AS, Murthy R, van Echo DA. Preliminary results of outpatient hepatic artery brachytherapy for colorectal hepatic metastases. *Eur J Cancer 2001; 37:289*
8. Coldwell D, Kennedy AS, Echo DA. Feasibility of treatment of hepatic tumors utilizing yttrium 90 microspheres. *J Vasc Interv Radiol 2001; 12:s113*
9. van Hazel G, Blavkwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, Cardaci G, Gray B. Randomized phase II trial of SIR- spheres plus Fluorouracil/Leucovorin chemotherapy versus Fluorouracil/Leucovorin alone in advanced coorectal cancer. *J Surg Oncol 2004; 88:78-85*
10. Lau WY, Leung WT, Ho S, Leung NW, Chan M, Lin J, Metreweli C, Johnson P, Li AK: Treatment for inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium 90 microspheres: a phase I and II study. *Br J Cancer 1994; 70:994-999*
11. van Hazel G, Pavlakis N, Goldstein D. Treatment of 5-fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer using yttrium 90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol 2009, 27:4089-4095*
12. Cosimelli M, Mancini R, Cagol PP, Carpanese L, Sciuto R. Safety and efficacy of Ittrium 90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases: results of a phase II trial. *J Clin Oncol 2008; 26(suppl):a4078*

13. Gray B, van Hazel G, Hope M. Randomized trial of SIR-spheres plus chemotherapy vs. Chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol 2001; 12:1711-20*

3.4 Altre neoplasie

Utilizzo clinico della procedura di Chemio Ipertermia Intra-Toracica (CIIT) nei mesoteliomi pleurici

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è una neoplasia caratterizzata fin dagli stadi iniziali dall'interessamento in più punti della pleura parietale e/o viscerale con successivo interessamento del polmone e delle scissure addossandosi a pericardio e diaframma. Si tratta di una neoplasia che impiega numerosi anni a svilupparsi ed è spesso correlata con l'esposizione all'asbesto; si presenta con un coinvolgimento unilaterale delle strutture, restando spesso confinata ad un emitorace.
Si prevede per il MPM un aumento dell'incidenza con un picco tra circa 15 anni. La storia naturale di questa malattia, se non curata, porta il paziente a decesso in 4-12 mesi con mediana di sopravvivenza di 9 mesi. I pazienti che presentano un coinvolgimento linfonodale N2 hanno una prognosi peggiore con una bassa sopravvivenza. Il rapporto maschi/femmine è di 3/1. Di notevole importanza è lo *staging* di questi pazienti, che deve essere il più accurato possibile.
Gli strumenti comunemente usati per le indagini hanno vari limiti: l'Rx torace fornisce solo informazioni generiche; la TC torace-addome multistrato presenta ancora notevoli difficoltà nello *staging* clinico del MPM; la RM dell'apice del torace e dell'addome superiore permettono una definizione migliore dell'eventuale infiltrazione extratoracica e del diaframma; la PET-TC risulta utile solo nella stadiazione del N e del M e nella ristadiazione con la determinazione del SUV(1); l'ecocardiogramma valuta il pericardio, la funzione ventricolare e la pressione in arteria polmonare; le prove di funzionalità respiratoria con la scintigrafia ventilo-perfusoria unite alla pressione in arteria polmonare evidenziano o meno la permissività funzionale chirurgica.
Le indagini che permettono una corretta stadiazione ed eventuale indicazione chirurgica sono le seguenti:

- biopsie videotoracoassistite (toracoscopia - *Video Assisted Thoracoscopic Surgery*, VATS), che permettono di definire con precisione l'istotipo, l'immunoistologia e la microscopia elettronica, dato che all'intervento dovrebbero essere candidati solo i pazienti con istologia epitelioide (2).

- Mediastinoscopia, che ha sensibilità dell'80%, specificità del 100% ed accuratezza del 93% nella definizione del N mediastinico, è utile solo nei casi in cui la presenza di adenopatie mediastiniche non sia stata già documentata dalla broncoscopia + TBNA (*Transbronchial Needle Aspiration*) od EBUS (*Endobronchial Ultrasound Guided*).
- Laparoscopia, che valuta l'interessamento transmurale del diaframma, va eseguita solo nei casi dubbi nonostante TC ed RM del diaframma.

Nella comunità scientifica è ormai ampiamente condivisa l'opinione che il trattamento del MPM avvenga in modo multidisciplinare e multimodale, per poter ottenere dei risultati sia in termini di sopravvivenza sia di qualità della vita, soprattutto per determinate forme istologiche ed in stadi iniziali (2-3).
Oltre all'impiego della chirurgia, della chemioterapia sistemica e della radioterapia, negli anni si sono associate altre forme di terapie loco-regionali per cercare di migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico come l'immunoterapia (4-5), la terapia genica, la terapia fotodinamica e la CIIT. Ed è proprio la CIIT con Cisplatino descritta in letteratura da Sugarbaker (6), che sempre maggiormente è impiegata con risultati soddisfacenti a fronte di una tossicità ed effetti collaterali di ridotta entità (7).
Un'elevata concentrazione di farmaco ottenibile mediante un trattamento loco-regionale consente di superare resistenze nei confronti del farmaco, riducendone gli effetti collaterali sistemici.
Nel 2007, de Bree et al. (8) descrivono anche la possibilità di un'associazione di Cisplatino e Doxorubicina senza evidenza di cardiotossicità dovuta alla Doxorubicina.
Per quanto riguarda il MPM, il presupposto fondamentale è riuscire a trattare il paziente nello stadio più precoce possibile, anche se ciò risulta essere molto difficile, perché spesso la malattia dà segni di sé con sintomi come solo dispnea, tosse, dolore toracico e versamento pleurico recidivante, in presenza già di una malattia avanzata non trattabile chirurgicamente. Dal punto di vista chirurgico, dovrebbero essere candidati all'intervento pazienti solo in stadio clinico I o II con funzionalità respiratoria e cardiaca permissiva. Negli ultimi anni, si è dimostrato che il trattamento multimodale (chemioterapia, chirurgia e radioterapia) del MPM (9-15) offre i risultati migliori in termini di qualità di vita e sopravvivenza per i pazienti allo stadio I e II secondo il sistema di classificazione proposto da Sugarbaker-*Brigham Hospital DFCI* nel 1999 o stadi I, II, III in assenza di coinvolgimento

linfonodale, secondo il sistema di classificazione IMIG 1995. E' da tenere sempre presente la grande difficoltà di una corretta classificazione clinica per questa patologia, visto che la classificazione IMIG si basa su parametri prettamente post-chirurgici (16).
Oltre al protocollo terapeutico multimodale, che è quello attualmente maggiormente utilizzato e che consiste in chemioterapia pre o post-operatoria + radioterapia (negli ultimi anni IMRT, che permette una migliore distribuzione della dose nelle regioni a rischio di recidiva riducendo la dose di radiazione assorbita da organi vicini non interessati dalla malattia) (17), si può impiegare il lavaggio post-operatorio del cavo con CIIT di Cisplatino secondo il razionale di neutralizzazione di foci tumorali microscopici residui e di cellule esfoliate durante l'intervento.
I criteri di selezione per l'aggiunta della chemioterapia ipertermica intra-operatoria sono: assenza di precedenti protocolli di chemioterapia neoadiuvante, assenza di altre malattie neoplastiche maligne, età tra 30 e 70 anni, Karnofsky *performance status* compreso tra 80 e 100, ECOG 0, 1 o 2, adeguati esami ematici, normale funzionalità renale e normale livello sierico di albumina, FEV1 (*Forced Expiratory Volume in one second*) predetto post-operatorio > 40% e DLCO (*Diffusion Lung Capacity for carbon monoxide*) > 50%. Tutti i pazienti devono essere valutati in modo multidisciplinare da un gruppo composto da chirurgo toracico, pneumologo, oncologo medico, radioterapista e farmacologo.
Presso la Divisione di Chirurgia Toracica degli Spedali Civili di Brescia, sono stati ritenuti candidabili all'intervento chirurgico più CIIT i pazienti in stadio clinico I e II come in uno studio pubblicato nel 2007 (18) (vedi cap. 2.1).
Dal gennaio 1996 al marzo 2010, sono stati operati 148 pazienti affetti da MPM, eseguendo 109 pneumonectomie extrapleuriche estese con resezione di diaframma e pericardio ricostruiti con pericardio bovino (PPE) e 39 pleurectomie e decorticazioni (PD). Tra tutti questi, 46 pazienti con MPM epitelioide, senza precedenti terapie, sono stati trattati con trattamento multimodale con l'aggiunta della chemioterapia ipertermica intra-operatoria ad alte dosi: 38 PPE e 8 PD dal marzo 2003 al 2007.
Dal punto di vista chirurgico-toracico, sono state eseguite: 38 PPE + CIIT, mentre quando il paziente è risultato intra-operatorialmente non resecabile con intenti radicali in 8 casi è stata eseguita PD + CIIT.

Dopo un mese circa dall'intervento chirurgico, i pazienti vengono valutati dall'oncologo ed avviati a chemioterapia adiuvante comprendente, Gemcitabina e Cisplatino per un ciclo e, più recentemente, Pemetrexed + Cisplatino, seguito da radioterapia (45 Gy sull'emitorace d'interesse e mediastino, dove possibile IMRT o tomoterapia) ed infine da due ulteriori cicli di chemioterapia.
Nei pazienti in cui viene applicato il protocollo di chemioterapia neoadiuvante (Pemetrexed/Cisplatino), all'intervento chirurgico di pleuropneumonectomia estesa non si aggiunge il lavaggio ipertermico intra-operatorio per rischi di tossicità, si omette la chemioterapia adiuvante in favore solo dell'IMRT o tomoterapia.
Tutti i pazienti trattati con CIIT erano affetti da MPM di tipo epitelioide, con associata una componente bifasica in 2 pazienti appartenenti 1 al gruppo sottoposto a PPE ed 1 al gruppo sottoposto a PD.
Tutti i pazienti hanno completato il protocollo di trattamento. La temperatura media del liquido di lavaggio osservata è stata di 41.6°C (*range* 40.9°-43°C).
Possono essere dosate le concentrazioni tessutali di Cisplatino intra-toraciche che si ottengono con la CIIT mediante biopsie e studi di farmacocinetica.
I dosaggi di Cisplatino tessutali, ematici ed urinari, effettuati presso la Divisione di Chirurgia Toracica degli Spedali Civili di Brescia, in 16 pazienti hanno mostrato i risultati riportati nelle Tabelle 1 e 2.

Tabella 1 Concentrazioni di platino nei tessuti intra-toracici dopo CIIT

Descrizione tessuto	***Pt µg/g***
Prepericardico	0.08
Superficiale parete toracica	101-1.986
a 0.5 cm	20-368
a 1 cm	2.4-250

Le concentrazioni di platino ottenute con l'impiego della CIIT appaiono notevolmente superiori a quelle ottenibili nella cervice uterina e nel polmone in pazienti trattati con chemioterapia sistemica

a dosi terapeutiche: in cervice uterina 0.3-0.9 μg/g, in polmone 0.4-1.9 μg/g (19).

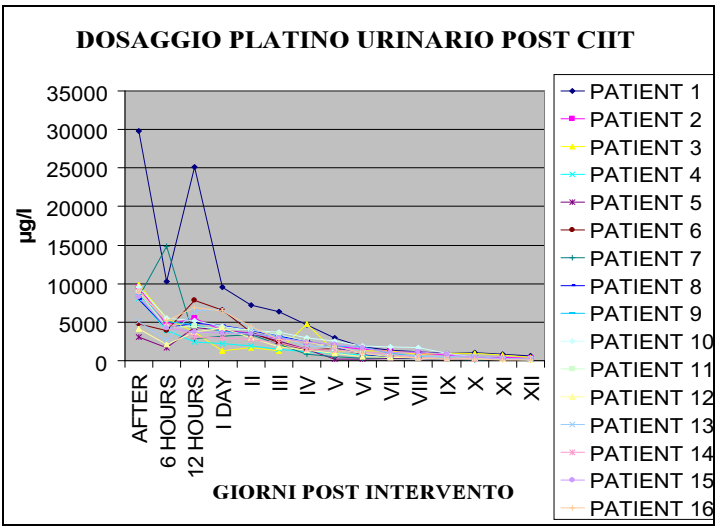
Tabella 2 Concentrazioni peri-operatorie di platino in sangue-plasma-urine (μg/l) dopo l'intervento

	6 ore	***24 ore***	***36 ore***
Sangue	261-780	111-384	64-291
Plasma	443-1.218	209-524	1.471-7.816
Urine	3.026-25.542	2.763-14.848	1.471-7.816

Da ciò si evince un importante assorbimento di Cisplatino a livello tessutale e sistemico con ridotta tossicità renale per il legame del Cisplatino con il Tiosolfato impiegato nel protocollo d'idratazione descritto (vedi cap. 2.1) o da Tilleman e Sugarbaker nel 2009 con l'aggiunta di altri farmaci citoprotettori come l'Amifostina (20,21).
Dal 1996 è stato riscontrato un basso rischio chirurgico globale con mortalità complessiva peri-operatoria del 2.7% (3.6% mortalità PPE, zero PD): 4 decessi nelle PPE di cui 1 per polmonite *ab ingestis* da lacerazione tracheale post-intubazione oro-tracheale, 1 per ipertensione polmonare e 2 per ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*). Di questi decessi, nel gruppo di pazienti trattati con CIIT si è evidenziato solo un decesso (1/46 pazienti). Le complicanze maggiori nel gruppo di pazienti trattati con CIIT sono state osservate in 3/8 PPE - 0/8 PD e sono state tutte risolte: 1 polmonite + insufficienza respiratoria e fistola bronchiale dopo ventilazione meccanica risolta con toraco-mio-omento-plastica, 1 distacco parziale del *patch* diaframmatico con conseguente ernia gastrica, risolta con re-intervento e nuova plastica ed 1 fistola esofagea con empiema del cavo risolta con mio-omentoplastica, trasposizione intra-toracica di muscolo gran dorsale ed esclusione meccanica temporanea esofagea.
Alla stadiazione patologica, i pazienti nel gruppo con CIIT sottoposti a PPE + CIIT sono risultati essere secondo il sistema di classificazione IMIG 1995: 2 in stadio I, 4 in stadio II, 32 in stadio III. Dei pazienti

sottoposti a PPE + CIIT la sopravvivenza a 1 anno è del 69.4 %, a 2 anni è del 56.4%, a 3 anni è del 48.3%, a 4 anni del 41%, a 5 anni del 23.5% con mediana di 34 mesi.
Non si è osservata tossicità renale significativa.
La creatinina pre-operatoria dei pazienti presenta un *range* di 0.6-1.2 mg/dl (media 0.86 mg/dl), mentre quella massima riscontrata dall'intervento alla dimissione un *range* di 0.8-3.1 mg/dl con una media di 1.28 mg/dl.
Il protocollo di trattamento multimodale con CIIT appare fattibile con rischi chirurgici accettabili non influenzati dall'aggiunta di questa terapia.
La mortalità globale, nell'esperienza della Divisione di Chirurgia Toracica degli Spedali Civili di Brescia, risulta correlabile alla precisa programmazione dell'intervento, alla selezione dei pazienti ed all'esperienza dello *staff* chirurgico.
Le complicanze osservate sono correlabili a quelle che si riscontrano in letteratura per gli interventi di pleuro-pneumo-pericardio-emidiaframmectomia, in cui non viene impiegato il lavaggio ipertermico (22-24).
La pleuropneumonectomia estesa destra ed il numero di trasfusioni di emazie concentrate sono associate ad un maggior rischio di complicanze maggiori. Anche se i pazienti sottoposti ad una chemioterapia neoadiuvante ricevono più trasfusioni, la chemioterapia d'induzione non influenza direttamente il rischio di complicanze maggiori (25).
I dosaggi del Cisplatino risultano confrontabili e sovrapponibili come cinetica di riduzione nel sangue, nel plasma e nelle urine (Tabella 2) e riproducibili in qualsiasi Centro che applichi questo protocollo con l'impiego di CIIT con Cisplatino.

Figura 1 Concentrazione di platino nelle urine dopo CIIT



Nel dosaggio urinario (Figura 1) si possono identificare gruppi di pazienti in cui l'eliminazione del Cisplatino a livello urinario presenta aumenti nella concentrazione urinaria a 12 ore dall'intervento pur avendo peso specifico nella norma (8 pazienti); al contrario, altri 3 pazienti mantengono la concentrazione stabile per 48 ore, 1 paziente presenta incrementi tra 12 e 48 ore, 1 paziente presenta un incremento in IV giornata post-operatoria, mentre in tutti gli altri pazienti si ha una graduale diminuzione della concentrazione urinaria di platino nel tempo, il tutto in assenza di episodi di insufficienza renale e con una cinetica che andrebbe meglio studiata su un numero più cospicuo di pazienti.
L'assenza di tossicità sistemica, da ricercarsi soprattutto nella corretta idratazione prima della somministrazione del Cisplatino e l'assenza di complicanze cardiache maggiori, nonostante le concentrazioni di farmaco utilizzate evidenzino la fattibilità di tale metodica.
Nel sangue, le concentrazioni di Cisplatino sono elevate, ma essendo il Cisplatino chelato con Tiosolfato, non è assorbito dai tessuti. Inoltre, il Cisplatino nel sangue e nelle urine decresce rapidamente dopo l'intervento, fino a quasi azzerarsi prima della dimissione in conseguenza delle diuresi indotte.

Di notevole rilevanza risultano essere gli assorbimenti tessutali di Cisplatino che sono molto elevati. Non essendo liposolubile, il Cisplatino non viene assorbito dal tessuto adiposo. Il valore medio nel tessuto adiposo mediastinico riscontrato in questo studio è di 0.08 μg/g, mentre in altri tessuti si osservano concentrazioni molto elevate anche ad un centimetro di profondità, soprattutto se paragonate ai dosaggi tessutali che si ottengono con una chemioterapia sistemica, 1.3 (*range* 0.4-1.9), risultando in media oltre 100 volte superiori nella superficie di contatto con il lavaggio ipertermico ed anche 5 e 10 volte superiore in profondità nella parete.
A differenza del protocollo di lavaggio ipertermico del cavo eseguito da Sugarbaker, il protocollo adottato presso la Divisione di Chirurgia Toracica degli Spedali Civili di Brescia prevede l'esecuzione dell'ipertermia a toracotomia chiusa senza rischi per il personale.
Il razionale della CIIT consiste nella neutralizzazione di foci tumorali microscopici residui e di cellule esfoliate durante l'intervento: tale procedura viene impiegata, visto anche l'elevato assorbimento tessutale, oltre alle altre azioni dirette del Cisplatino e dell'ipertermia a livello cellulare.
Deraco (26) descrive come l'associazione di ipertermia con lavaggio chemioterapico intra-peritoneale generi una maggiore capacità di penetrazione del Cisplatino nel tessuto tumorale. Inoltre, a 40°-42°C le cellule neoplastiche diventano più chemiosensibili per l'aumentata concentrazione intracellulare del farmaco, con una diminuita capacità di riparo dei danni al DNA. La formazione di addotti platino-DNA dopo esposizione al Cisplatino è aumentata e la sua rimozione ridotta in condizioni ipertermiche, con un conseguente relativo effetto letale potenziato sulle cellule. L'ipertermia associata alla soppressione di p38 MAPK o HSP40 può rappresentare un nuovo approccio alla terapia del mesotelioma incrementando la morte delle cellule mesoteliomatose (27).
In conclusione, la CIIT è una procedura sicura senza effetti collaterali rilevanti. Non peggiora la morbilità nel peri-operatorio ed è riproducibile.
Alla Divisione di Chirurgia Toracica degli Spedali Civili di Brescia attualmente si riferiscono sempre più frequentemente pazienti già trattati con chemioterapia neoadiuvante con Pemetrexed e Cisplatino, che vengono sottoposti solo ad intervento di PPE seguita da IMRT e o tomoterapia.
Attualmente, in letteratura non esistono studi omogenei o multicentrici con casistiche cospicue confrontabili e randomizzati che risultino

meritevoli di essere citati a supporto di quanto verificato nella nostra esperienza.
Dato il numero crescente di pazienti trattati presso la Divisione di Chirurgia Toracica degli Spedali Civili di Brescia, anche con protocollo che non prevede l'impiego della chemioterapia ipertermica intra-operatoria, sarà possibile nei prossimi 4 anni produrre uno studio di confronto che, per quanto metacrono e quindi non correttamente randomizzato, è l'espressione dell'esperienza di un gruppo omogeneo multidisciplinare con la stessa *equipe* chirurgica in un lasso di tempo di 10 anni e quindi confrontabile dal punto di vista tecnologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Truong MT, Marom EM, Erasmus JJ. Preoperative evaluation of patients with malignant pleural mesothelioma: role of integrated CT-PET imaging. *J Thorac Imaging 2006 May; 21(2):146-53 PMID:16770231*
2. Balduyck B, Trousse D, Nakas A, Martin-Ucar AE, Edwards J, Waller DA. Therapeutic surgery for nonepithelioid malignant pleural mesothelioma: is it really worthwhile? *Ann Thorac Surg 2010 Mar; 89(3):907-11 PMID:20172152*
3. de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, Roberts H, Tsao MS, Leighl N, Keshavjee S, Johnston MR. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol 2009 Mar 20; 27(9):1413-8 Epub 2009 Feb 17 PMID:19224855*
4. Grégoire M. What's the place of immunotherapy in malignant mesothelioma treatments? *Cell Adh Migr 2010 Jan; 4(1):153-61 Epub 2010 Jan 30 PMID:20179421*
5. Lucchi M, Chella A, Melfi F, Dini P, Ambrogi M, Fino L, Fontanini G, Mussi A. A phase II study of intrapleural immuno-chemotherapy, pleurectomy/decortication, radiotherapy, systemic chemotherapy and long-term sub-cutaneous IL-2 in stage II-III malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg 2007 Mar; 31(3):529-33 discussion 533-4 Epub 2006 Dec 26 PMID:17188885*
6. Chang MY, Sugarbaker JD. Innovative therapies: intraoperative intracavitary chemotherapy. *Thorac Surg Clin 2004; 14:549-56*

7. Mujoomdar AA, Sugarbaker DJ. Hyperthermic chemoperfusion for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg 2008; 20(4):298-304 PMID:19251168*
8. de Bree E, van Ruth S, Schotborgh CE, Baas P, Zoetmulder FA. Limited cardiotoxicity after extensive thoracic surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy with doxorubicin and cisplatin. *Ann Surg Oncol 2007 Oct; 14(10):3019-26 Epub 2007 Jul 20 PMID:17638057*
9. Flores RM. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: the Memorial-Sloan Kettering experience. *Lung Cancer 2005; 49(suppl 1):S71-4*
10. Neragi-Miandoab S. Multimodality approach in management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29(1):14-9*
11. Chang MY, Sugarbaker JD. Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma: techniques and complications. *Thorac Surg Clin 2004; 14:523-530*
12. Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med 2005; 353:1591-603*
13. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117(1):54-65*
14. Neragi-Miandoab S, Richards WG, Sugarbaker DJ. Morbidity, mortality, mean survival, and the impact of histology on survival after pleurectomy in 64 patients with malignant pleural mesothelioma. *Int J Surg 2008 Aug; 6(4):293-7 Epub 2008 May 1 PMID:18585112*
15. Vénissac N, Mouroux J. "Therapeutic" pleural surgery. *Rev Pneumol Clin 2006 Apr; 62(2):142-7 PMID:16670670*
16. Nakas A, Black E, Entwisle J, Muller S, Waller DA. Surgical assessment of malignant pleural mesothelioma: have we reached a critical stage? *Eur J Cardiothorac Surg 2010 Feb 4 PMID:20138534*
17. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, Vaporciyan AA, Tsao A, Forster KM, Walsh GL, Swisher SG, Hofstetter WL, Mehran RJ, Roth JA, Liao Z, Smythe WR. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg. 2007 Nov; 84(5):1685-92 discussion 1692-3 PMID:17954086*
18. Bovolato P et al. "Intraoperative hyperthermic chemotherapy with cisplatin in the combined treatment of pleural mesothelioma: preliminary results". *Eur J Oncol 2007; 12(3):197-203*
19. Micheletti E, La Face B, Bianchi E et al. Continuous infusion of carboplatin during conventional radiotherapy treatment in advanced

squamous carcinoma of the Cervix Uteri IIB-IIIB (UICC). *Am J Clin Oncol (CCT) 1997; 20(6):613-20*

20. Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, Johnson BE, Jaklitsch MT, Mueller J, Yeap BY, Mujoomdar AA, Ducko CT, Bueno R, Sugarbaker DJ. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg 2009 Aug; 138(2):405-11 PMID:19619785*
21. Zellos L, Richards WG, Capalbo L, Jaklitsch MT, Chirieac LR, Johnson BE, Bueno R, Sugarbaker DJ. A phase I study of extrapleural pneumonectomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine cytoprotection for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg 2009 Feb; 137(2):453-8 PMID:19185169*
22. Sugarbaker JD, Jaklitsch MT, Bueno R et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128:138-46*
23. Stewart DJ, Martin-Ucar AE, West K et al. Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: the risks of induction chemotherapy, right sided procedures and prolonged operations. *Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27:373-8*
24. Pagan V, Fontana P, Zaccaria A, Lo Giudice F, Ferronato A, Salvi R, Lovadina S. Real surgical morbidity and mortality after extrapleural pneumonectomy. *Chir Ital 2007 Jul-Aug; 59(4):453-60 PMID:17966764*
25. de Perrot M, McRae K, Anraku M, Karkouti K, Waddell TK, Pierre AF, Darling G, Keshavjee S, Johnston MR. Risk factors for major complications after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg 2008 Apr; 85(4):1206-10 PMID:18355497*
26. Deraco M, Casali P, Inglese MG, Baratti D, Pennacchioli E, Bertulli R, Kusamura S. Peritoneal mesothelioma treated by induction chemotherapy, cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *J Surg Oncol 2003 Jul; 83(3):147-53*
27. Roth M, Zhong J, Tamm M, Szilard J. Mesothelioma cells escape heat stress by upregulating Hsp40/Hsp70 expression via mitogen-activated protein kinases. *J Biomed Biotechnol 2009; 2009:451084 Epub 2009 Jun 17 PMID:19551156*

Neoplasie polmonari

I tumori polmonari primitivi sono la forma di neoplasia maligna più diffusa nel mondo, oltre che la principale causa di morte cancro-correlata (1,2). Attualmente, la lobectomia chirurgica rappresenta il trattamento standard degli stadi iniziali (I-II) dei tumori polmonari primitivi non a piccole cellule (NSCLC); tuttavia, solo il 15% circa dei pazienti affetti da NSCLC è candidabile a chirurgia, sia per la frequente coesistenza di severe patologie concomitanti che compromettono la funzione cardiorespiratoria, sia per lo stadio avanzato di malattia al momento della prima diagnosi. La radioterapia convenzionale, finora considerata il trattamento di scelta nei pazienti affetti da NSCLC in stadio I-II non resecabili, non consente risultati soddisfacenti, sia in termini di sopravvivenza globale (34% a 3 anni) sia di recidiva locale, con percentuali che raggiungono il 40% (3). Inoltre, la radioterapia esterna con frazionamento di 60-65 Gy presenta un profilo di tossicità piuttosto sfavorevole, con una quota non trascurabile di polmoniti ed esofagiti attiniche (3).
I polmoni rappresentano la seconda più frequente sede di metastasi da tumori solidi. Nel 20% circa dei casi i polmoni sono l'unica sede di diffusione metastatica e sono potenzialmente candidabili a chirurgia (1). Le neoplasie solide che generalmente presentano metastasi in sede polmonare, in numero limitato e con scarsa probabilità di coinvolgimento linfangitico oltre che linfonodale, sono il carcinoma colorettale, l'osteosarcoma, il melanoma, i tumori del testicolo, della mammella e del rene. L'esiguo numero di pazienti candidabili a chirurgia in ragione di severe comorbidità, anche per espresso rifiuto del paziente medesimo, unitamente al maggior rischio di morbidità e mortalità peri-operatorie, specie in soggetti con età > 70 anni, ed al frequente peggioramento della qualità di vita a causa della forte riduzione della funzionalità respiratoria dei resecati, anche quando trattati con tecniche chirurgiche mini-invasive (Toracoscopia video-assistita, *wedge resection*), ha promosso una fiorente ricerca di tecniche terapeutiche loco-regionali ancor meno invasive. Da qui l'esigenza di individuare nuovi trattamenti fattibili ed efficaci, che possano rappresentare un'alternativa alla chirurgia in pazienti ad alto rischio di morbidità per patologie concomitanti, come nel caso delle neoplasie polmonari primitive, sia per consentire un risparmio di parenchima polmonare in soggetti con patologia polmonare cronica e

con deficit funzionale respiratorio, sia per la possibile necessità di ripetere la procedura in caso di ulteriori recidive.
Tra le più moderne terapie mini-invasive, la SBRT e la termoablazione con radiofrequenza (RF) rappresentano le tecniche meglio studiate. Attualmente, risultati preliminari interessanti vengono riportati con tecniche ablative percutanee come la crioterapia, la termoablazione con laser, ultrasuoni HIFU (*High-Intensity Focused Ultrasound*) e con micro-onde (2-3).
La SBRT ha finora riportato risultati promettenti nel trattamento delle neoplasie polmonari primitive NSCLC in stadio precoce I-II non operabile per cause mediche, con percentuali di controllo locale superiori all'80%, specie con dosi superiori a 100 Gy. Questi risultati, sebbene necessitino di definitiva validazione attraverso studi prospettici, sono particolarmente lusinghieri anche per quanto riguarda la sopravvivenza a 5 anni, con percentuali del 70% e 66% nei pazienti con NSCLC in stadio I-II, rispettivamente (3,4) e sembrerebbero molto promettenti se comparati con la chirurgia, essendo gravati da minor rischio di complicanze. Ciò permette, allo stato attuale, di stabilire la superiorità del trattamento stereotassico rispetto alla radioterapia convenzionale e di porre le basi per futuri studi di confronto sia con altre modalità ablative sia con lo stesso trattamento chirurgico. Tra i principali vantaggi della tecnica, la breve durata rispetto alla radioterapia convenzionale, la non necessità di ospedalizzazione e la non invasività con il rispetto della funzione respiratoria. Tra i possibili svantaggi sono da considerare i potenziali rischi di tossicità, specie nelle lesioni situate in prossimità dell'albero tracheo-bronchiale e l'attuale non ampia diffusione di Centri specializzati in questa modalità terapeutica. La valutazione radiologica della risposta in questi pazienti è complessa, anche con l'ausilio della PET, data la presenza di alterazioni post-attiniche legate alla fibrosi ed all'infiammazione.
Dopo la prima esperienza di termoablazione polmonare percutanea con radiofrequenza, riportata da Dupuy nel 2000 (8), numerosi studi nel corso dell'ultimo decennio hanno dimostrato che la tecnica è fattibile e sicura, presentando una mortalità < 1% ed una bassa morbidità (1-3,6-10).
La maggiore complicanza è rappresentata dal pneumotorace, che tuttavia richiede il posizionamento di drenaggio solo nel 10% circa dei casi. Complicanze minori frequenti, che generalmente regrediscono in pochi giorni e non richiedono un trattamento specifico, sono

rappresentate da versamento pleurico contestuale minimo, dolore toracico (specie nel caso di lesioni adiacenti alla pleura), lieve dispnea e tosse con espettorato rugginoso. Sono stati segnalati rari casi di microembolia gassosa, emorragia intraparenchimale, fistola bronco e pleuropolmonare (1,3). La stretta sorveglianza, la conoscenza delle possibili complicanze ed un'accurata selezione dei pazienti contribuiscono, insieme alla *learning curve* degli operatori, alla sicurezza e maneggevolezza della procedura. Dati recenti confermano che la tecnica non danneggia le strutture bronchiali e bronchiolari oltreché i grossi vasi ed il cuore ed essa è pertanto da considerare sicura e fattibile anche nel caso di lesioni situate in prossimità del mediastino (11).

La tecnica si basa sulla distruzione tessutale per necrosi coagulativa dovuta all'applicazione di un campo elettromagnetico con onde di frequenza tra 450 e 500 kHz (radiofrequenza).

L'energia viene erogata attraverso la punta esposta (non isolata) di un ago-elettrodo, che viene posizionato nella lesione tumorale polmonare per via percutanea sotto guida TC. Ciò causa l'agitazione delle molecole tissutali, le quali acquistano velocità proporzionale all'intensità del campo elettromagnetico e, dalla reciproca collisione, l'energia cinetica si tramuta bruscamente in energia termica in un rapporto di proporzione diretta. La necrosi coagulativa del tessuto avviene a seguito del raggiungimento di temperature tra 60° e 100°C, con rapido danno tessutale e morte cellulare per denaturazione proteica, inattivazione enzimatica e rapida deidratazione. La tecnica prevede l'applicazione di energia in maniera lenta e controllata, al fine di evitare un eccessivo incremento di temperatura che, oltre i 100°C, comporterebbe fenomeni di carbonizzazione con produzione di gas e formazione di escare e conseguente innalzamento dell'impedenza tessutale: ciò determinerebbe un forte impedimento alla diffusione dell'energia termica nell'area *target*. Il volume di necrosi coagulativa ottenibile mediante tale trattamento dipende dal diametro dell'ago-elettrodo usato, dalla lunghezza della sua parte non isolata, dalla durata dell'applicazione, dalla temperatura tessutale raggiunta e dall'architettura strutturale del tessuto. A tali fattori va aggiunto, quale fattore limitante, il fenomeno detto *heat-sink effect*, determinato dalla dispersione del calore da parte del flusso sanguigno, particolarmente nei vasi con diametro > 3 mm.

Una disomogenea distribuzione tessutale di energia termica può esitare in un trattamento incompleto ed essere causa di residuo vitale di malattia proprio a ridosso dei vasi. L'intento principale del

trattamento di termoablazione con radiofrequenza è quello di ottenere una necrosi completa ed omogenea, che comprenda l'intero nodulo tumorale ed un'area di tessuto sano peritumorale dello spessore di circa 0.5 cm ("margine di sicurezza"), al fine di ridurre il rischio di recidive dovute alla persistenza di cellule vitali alla periferia della lesione.

Il tessuto polmonare sembra essere un *target* ideale per il trattamento con termoablazione, in quanto l'aria alveolare crea un effetto "isolante", che facilita ed accelera la concentrazione di energia termica nell'area tumorale. L'efficacia della tecnica può essere tuttavia limitata proprio dall'architettura tessutale polmonare, in quanto l'aria alveolare presente nel parenchima perilesionale è continuamente scambiata durante gli atti respiratori ed ostacola la conducibilità elettrica e termica del tessuto, in aggiunta all'effetto di dispersione del calore (*heat-sink effect*), determinato dal flusso ematico nei vasi adiacenti. La valutazione della percentuale di ablazione completa, in studi *ablate and resect* (1), ha mostrato un *range* piuttosto ampio, variabile tra il 38% ed il 67%, sebbene percentuali maggiori si possano registrare ove si consideri, come parametro, una quota non vitale del tumore superiore all'80%. Tale determinazione è limitata dallo scarso numero di casi esaminati con resezione post-RF e impiego dell'istologia classica sul resecato. La tecnica istologica tradizionale non è in grado di evidenziare in modo completo la morte cellulare nell'arco delle prime 24-48 ore dopo la RF e può dunque sottostimare la quota di cellule non vitali (1). Una valutazione più accurata già in fase precoce può essere ottenuta con altre metodiche, basate sulla rilevazione dell'attività enzimatica mitocondriale quale espressione di danno cellulare irreversibile (1).

La possibilità di ottenere un'ablazione completa con un ampio margine di sicurezza, insieme alla grandezza della lesione, influenzano significativamente la sopravvivenza ed il rischio di recidiva locale. Infatti, la grandezza della lesione rappresenta il principale fattore prognostico indipendente per la progressione locale di malattia, avendosi il maggior beneficio per lesioni con diametro ≤ 3 cm, che rappresentano anche il gruppo con migliori risultati in termini di ablazione completa.

Il sottogruppo di pazienti con lesioni di diametro ≤ 2 cm presenta risposte e percentuali di sopravvivenza ragguardevoli e paragonabili con la chirurgia (1-3,6-10,12,13). Una prognosi migliore si nota anche nelle lesioni con diametro superiore, nel caso si giunga alla completa

ablazione, la quale deve rappresentare l'obiettivo principale della tecnica con RF e, in generale, delle terapie ablative. I risultati della RF polmonare nelle ormai molteplici esperienze su ampie casistiche con lungo *follow-up* sono molto promettenti. Globalmente, la percentuale di recidiva locale ad 1 anno può raggiungere il 3.7% nei pazienti con lesioni più piccole (diametro $\leq$ 2 cm) ed il 12.4% in quelli con lesioni di diametro > 2 cm (6). Nel caso di pazienti con tumori primitivi NSCLC in stadio I-II, i risultati sono interessanti, con sopravvivenza mediana globale di 23-30 mesi, percentuali di sopravvivenza globale ad 1 anno variabili tra 70-75% ed il 90%, e di controllo locale del 72% e 63% ad 1 e 3 anni, rispettivamente (7,9,10,13).
Nel trattamento delle metastasi, i dati sono ugualmente interessanti, con percentuali globali di sopravvivenza ad 1 e 2 anni rispettivamente oltre l'80% e del 41-78% (3,9,10).
E' certamente fondamentale, per un'accurata validazione dei risultati, una precisa selezione dei pazienti, un adeguato *follow-up* ed un sistema di valutazione della risposta basato su criteri restrittivi. La densitometria in corso di TC con mezzo di contrasto è ritenuta oggi la modalità principale per la valutazione della risposta in pazienti sottoposti a RF polmonare. L'aggiunta dello studio PET consente di definire la risposta in modo più accurato, integrando i criteri RECIST con valutazioni qualitative. Il sistema RECIST modificato, basato sull'associazione di densitometria TC e PET, è infatti attualmente considerato più aderente alla necessità di valutare la risposta ai trattamenti antitumorali ablativi e/o biologici mediante esami che integrino dati puramente dimensionali delle lesioni trattate con valutazioni di tipo qualitativo (densitometria TC) e funzionale/metabolico (PET) (12). Diversi studi hanno mostrato la correlazione tra la riduzione densitometrica, la presenza di cavitazione intralesionale, l'aspetto *ground-glass* o "a vetro smerigliato" e la necrosi completa del tessuto termoablato. In generale, è da considerare piuttosto difficile la valutazione della risposta nelle fasi immediatamente successive alla RF, in ragione dell'aspetto ingrandito della lesione a causa dell'area di flogosi circostante e della sua lenta riduzione nel tempo. Le Figure 1-2 mostrano immagini TC ottenute prima e dopo il trattamento con RF di un nodulo neoplastico polmonare.

Figura 1

Figura 2

Per quanto riguarda la determinazione densitometrica di eventuale residuo vitale del tumore, si assume che un incremento > 10 HU (*Hounsfield Unit*) sia espressione di ablazione incompleta o recidiva (1,10). Dall'analisi degli studi più significativi, si evidenzia come la RF polmonare ottenga i migliori risultati, sia in termini di ablazione completa sia di controllo locale di malattia, nel trattamento delle lesioni di diametro ≤ 3 cm, indipendentemente dall'istotipo. Il maggior rischio di recidiva locale e/o di ablazione incompleta si rileva nel trattamento delle lesioni di diametro > 3 cm e/o situate in contiguità di grossi vasi o dei bronchi di medio e grosso calibro. Diversi studi hanno dimostrato che la quota di ablazione completa è nettamente superiore nei tumori con diametro < 3 cm, con valori variabili tra 69% e 100% (1). Nonostante il miglioramento nella valutazione di adeguatezza del trattamento mediante TC e PET, la percentuale di ablazione completa è ancora molto variabile tra i vari Centri. Ciò implica la necessità di uno stretto *follow-up* radiologico, al fine di reintervenire in caso di evidenza di residuo vitale o di recidiva. La Tabella 1 sintetizza i limiti ed i vantaggi della RF e della SBRT nel trattamento delle neoplasie polmonari.

Tabella 1 RF e RT stereotassica nel trattamento di neoplasie polmonari

	RF	***RT stereotassica***
Vantaggi	Bassi costi	Trattamento esterno (non invasivo)
	Breve ospedalizzazione	Scarsa tossicità
	Trattabilità lesioni paramediastiniche	Ottimi risultati in controllo locale e sopravvivenza (rispetto a RT convenzionale)
	Trattamento mini-invasivo, in unica sessione	
	Ottimi risultati se lesioni di diametro < 3 cm	
Svantaggi	Rischio pnx (drenaggio nel 10% dei casi)	Rischio di danni in caso di lesioni adiacenti a trachea e/o bronchi
	Rischio di scarso controllo locale in lesioni situate in adiacenza di grossi vasi (*heat-sink effect*)	Costi/attrezzature

Emerge pressante l'esigenza di studi finalizzati a valutare la possibilità di ottimizzare la procedura termoablativa mediante *devices* più sofisticati e/o l'impiego di tecniche combinate. Studi sperimentali in modelli animali hanno testato la contemporanea infusione di soluzioni saline ed anche l'occlusione bronchiale e vascolare, nell'intento di ridurre l'impedenza tessutale e migliorare la conduttività elettrica (1). Tuttavia, i risultati non sono stati ottimali, ottenendosi, per lo più, aree disomogenee ed irregolari di necrosi. L'uso di *devices* bipolari e la tecnologia multipolare consentono di ottenere volumi di ablazione più ampi ed omogenei, aumentando l'ampiezza del margine di sicurezza ed evitando multiple inserzioni dell'ago-elettrodo, le quali sono legate ad un maggior rischio di complicanze.

La scarsa invasività e la buona tollerabilità della procedura consentono di combinare la RF con altre terapie, come nel caso dell'associazione di RF+radioterapia (14) e di RF+chemioembolizzazione polmonare. Studi sulla farmacodinamica di alcuni farmaci antiblastici, somministrati per via loco-regionale mediante perfusione isolata polmonare, hanno evidenziato un elevato livello di attività locale senza rilevante tossicità sistemica (15). A seguito di queste esperienze, basate sull'isolamento chirurgico del piccolo circolo polmonare e su dati preclinici, Vogl et al. hanno dimostrato di poter ottenere risultati simili mediante una tecnica meno invasiva, caratterizzata dall'approccio percutaneo e dalla ripetibilità (15). La chemioembolizzazione polmonare rappresenta una delle più interessanti tecniche sperimentali proposte nel trattamento palliativo di neoplasie polmonari primitive e secondarie, specie in pazienti pesantemente pretrattati (15). Il potenziamento di farmaci antiblastici da parte dell'ipertermia in corso di RF (16) e l'effetto favorente l'ablazione da parte dell'ischemia dovuta all'embolizzazione selettiva costituiscono il razionale scientifico di studi basati sulla possibile sinergia tra la chemioembolizzazione polmonare e la termoablazione con RF, al fine di ottenere aree di necrosi più ampie ed omogenee, con adeguato margine di sicurezza e, dunque, con un prevedibile miglior controllo locale di malattia. I dati preliminari di fattibilità e sicurezza sono promettenti (17) e suggeriscono ulteriori ricerche.

BIBLIOGRAFIA

1. Rose SC, Thistlewaite PA, Sewell PE, Vance RB. Lung cancer and radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol 2006; 17:927-951 PubMed PMID:16778226*
2. Haasbeek CJA, Senan S, Smit EF, Paul MA, Slotman BJ, Lagerwaard FJ. Critical Review of Nonsurgical Treatment Options for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist 2008; 13:309-319 PubMed PMID:18378542*
3. Gómez FM, Palussière J, Santos E, Tourdias T, Cornélis F, Sáiz V, Montes H, Eker O. Radiofrequency thermocoagulation of lung tumours. Where we are, where we are headed. *Clin Transl Oncol 2009; 11:28-34 PubMed PMID:19155201*
4. Ohnishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J, Yamada K, Araki T. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy (HypoFXSRT) for Stage I Non-small Cell Lung Cancer: Updated Results of 257 Patients in a Japanese Multi-institutional Study. *J Thorac Oncol 2007; 2(Suppl 3):S94-100 PubMed PMID:17603311*
5. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh PV, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *Am J Roentgenol 2000; 174:57-59 PubMed PMID:10628454*
6. de Baere T, Palussiere J, Auperin A, Hakime A, Abdel-rehim M, Kind M, Dromain C, Ravaud A, Tebboune N, Boige V, Malka D, Lafont C, Ducreux M. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology 2006; 240:587-596 PubMed PMID:16864679*
7. Simon CJ, Dupuy D, Di Petrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, Mayo-Smith WW. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology 2007; 243:268-275 PubMed PMID:17392258*
8. Gadaleta C, Catino A, Mattioli V. Radiofrequency thermal ablation in the treatment of lung malignancies. *In Vivo 2006; 20(6A):765-7 PubMed PMID:17203764*
9. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, Helmberger T, Gillams AR, Frilling A, Ambrogi M, Bartolozzi C, Mussi A. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol 2008; 9:621-628 PubMed PMID:18565793*
10. Pennathur A, Abbas G, Gooding WE, Schuchert MJ, Gilbert S, Christie NA, Landreneau RJ, Luketich JD. Image-guided radiofrequency ablation of lung neoplasm in 100 consecutive patients

by a thoracic surgical service. *Ann Thorac Surg 2009; 88:1601-1608 PubMed PMID:19853119*

11. Ogawa E, Fukuse T, Toda Y, Kotani H, Wada H. Manabe T. Effects and risks of radiofrequency ablation on the pulmonary tissue and vascular system: a preliminary histological study. *Surg Today 2008; 38:425-431 PubMed PMID:18560965*
12. Fernando HC. Radiofrequency ablation to treat non-small cell lung cancer and pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg 2008; 85:S780-784 PubMed PMID:18222217*
13. Hiraki T, Sakurai J, Tsuda T, Gobara H, Sano Y, Mukai T, Hase S, Iguchi T, Fujiwara H, Date H, Kanazawa S. Risk factors for local progression after percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors. Evaluation based on a preliminary review of 342 tumors. *Cancer 2006; 107:2873-2880 PubMed PMID:17096433*
14. Grieco AC, Simon CJ, Mayo-Smith WW, Di Petrillo TA, Ready NE, Dupuy DE. Percutaneous image-guided thermal ablation and radiation therapy: outcomes of combined treatment for 41 patients with inoperable stage I/II non-small-cell lung cancer. *J Vasc Interv Radiol 2006; 17:1117-1124 PubMed PMID:16868164*
15. Vogl TJ, Lehnert T, Zangos S, Eichler K, Hammerstingl R, Korkusuz H, Lindemayr S. Transpulmonary chemoembolization (TPCE) as a treatment for unresectable lung metastases. *Eur Radiol 2008; 18:2449-55 PubMed PMID:18553086*
16. Goldberg SN, Saldinger PF, Gazelle GS, Huertas JC, Stuart KE, Jacobs T, Kruskal JB. Percutaneous tumor ablation: increased necrosis with combined radio-frequency ablation and intratumoral doxorubicin injection in a rat breast tumor model. *Radiology 2001; 220:420-427 PubMed PMID:11477246*
17. Gadaleta C, Catino A, Rubini G, Ranieri G, Fazio V, Gadaleta-Caldarola G, Vinciarelli G, Armenise F, Gaudiano A, Mattioli V. Precision pulmonary trans-arterial chemoembolization (PPTACE) plus percutaneous RFA for unresectable lung neoplasms: Initial experience in twelve cases. *Proc ASCO J Clin Oncol 2009; 27:15S (part I) 7593*

Masse distrettuali

Premessa
I tumori solidi maligni, localmente avanzati o recidivi, confinati in un singolo distretto corporeo, hanno prognosi negativa quando particolari condizioni impediscono un'exeresi chirurgica con intenti curativi. Patologie esemplificative sono rappresentate dai mesoteliomi pleurici maligni e dai linfomi toracici refrattari.
In questi casi, le opzioni terapeutiche convenzionali comprendono la chemioterapia sistemica endovenosa, la radioterapia ed interventi chirurgici palliativi. Tali modalità di trattamento ottengono spesso risultati clinici insoddisfacenti con scarso miglioramento della qualità della vita. Al fine di migliorare i risultati clinici, la ricerca ha studiato e proposto alcune tecniche di chemioterapia loco-regionale. In questo capitolo rientrano le perfusioni del distretto toracico realizzate con la tecnica del blocco del flusso ematico (*stop-flow*).
Nel capitolo "Tecnologie Complesse", viene descritta in maniera dettagliata la tecnica dello *stop-flow* toracico (vedi cap. 2.1 - *Stop-flow*, Figura 1). In particolare, è utile sottolineare che, durante la perfusione del torace, le variazioni del microcircolo sono caratterizzate da un incremento della pressione arteriosa media (1).
I risultati ottenuti con questa modalità di chemioterapia loco-regionale, sebbene relativi a studi di fase II, sono meritevoli di segnalazione scientifica.

Mesotelioma pleurico maligno
Il mesotelioma pleurico (MPM) è una neoplasia maligna localmente aggressiva e quasi sempre fatale (2). La sopravvivenza mediana dei pazienti con MPM, calcolata dal momento della diagnosi, è approssimativamente di 12 mesi. Non esiste una terapia certamente efficace per il MPM; sono stati proposti protocolli multimodali in cui alla chirurgia, effettuata con intenti radicali o citoriduttivi, veniva associata la chemioterapia sistemica e/o la radioterapia. Purtroppo, un miglioramento della sopravvivenza è stato registrato solo in un gruppo altamente selezionato di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di pneumectomia extrapleurica. Specificamente, i pazienti con istologia epiteliale, assenza di metastasi linfonodali e margini di exeresi indenni. Peraltro, al momento della diagnosi, più del 50% dei pazienti non è eleggibile per l'intervento di pneumonectomia extrapleurica a causa di patologie concomitanti e soprattutto per lo stadio avanzato di

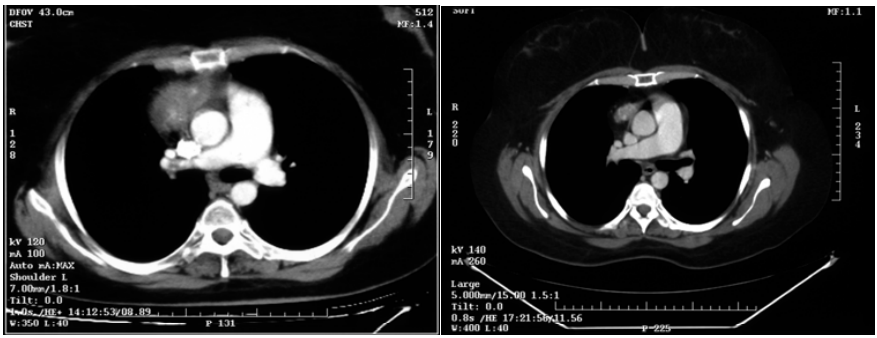
malattia (3,4). In questi casi, la chirurgia viene utilizzata per la diagnosi, per una citoriduzione e per la palliazione dei sintomi.
Recentemente, la chemioterapia sistemica endovenosa con Cisplatino e Pemetrexed ha permesso di ottenere un miglioramento della sopravvivenza ed una riduzione della sintomatologia in pazienti con MPM non resecabile, qualificandosi come miglior prima linea di trattamento chemioterapico palliativo (5). Sfortunatamente, le opzioni terapeutiche in pazienti con MPM resistente o refrattario a questa chemioterapia sistemica sono limitate. Vi sono studi clinici su seconde linee di chemioterapia sistemica endovenosa ed esperienze in cui si effettua una chemioterapia loco-regionale, sotto forma di istillazione intrapleurica o come perfusione toracica con tecnica *stop-flow*.
Giaccone et al. (6), usando per via sistemica un analogo del platino (ZD0473), hanno riportato risposte minori nel 12% dei pazienti pretrattati, con una mediana di sopravvivenza di 2.5 mesi.
Fisazi et al. (7), usando per via sistemica Raltitrexed ed Oxaliplatino, hanno riportatato risposte parziali nel 20% dei pazienti pretrattati, con una mediana di sopravvivenza di 11 mesi. Questo interessante risultato non è stato confermato da Porta et al. (8), che usando lo stesso protocollo, non registrarono risposte obiettive e rilevarono una mediana di sopravvivenza di 3.5 mesi.
Guadagni et al. (9), usando la perfusione toracica con tecnica *stop-flow*, somministrarono Cisplatino (100 mg/m^2) associato a Mitomicina C (20 mg/m^2), ottenendo risposte nel 30% dei pazienti pretrattati, con una mediana di sopravvivenza di 16.6 mesi. Inoltre, la qualità di vita dei pazienti veniva positivamente influenzata da un prolungato controllo della progressione a livello toracico, con funzione respiratoria solo tardivamente compromessa. La ripetitività della tecnica determinava, infatti, controllo prolungato di malattia toracica, cui spesso seguiva progressione a livello addominale (9). La ripetitività della tecnica era favorita dalla mini-invasività e, soprattutto, dall'utilizzo di attrezzature specifiche per la circolazione ematica extracorporea, in grado di permettere la filtrazione ed il riscaldamento del sangue. L'emofiltrazione (10) immediatamente successiva alla perfusione consente di ridurre la tossicità ematologica cumulata, contribuendo, in definitiva, alla possibilità di ripetere numerose procedure.

Linfomi toracici refrattari

La perfusione oncologica distrettuale effettuata con la tecnica denominata *stop-flow* è stata utilizzata per il trattamento di differenti tipi istologici di neoplasie con origine nel tronco; un'indicazione è costituita dai linfomi toracici refrattari.

La polichemioterapia è in grado di curare circa l'80% delle malattie di Hodgkin e circa il 40% dei linfomi non-Hodgkin a medio ed alto grado di aggressività. Peraltro, i pazienti che non hanno raggiunto la remissione completa o hanno avuto recidive ottengono limitate possibilità di cura dai trattamenti convenzionali (11). Questi forniscono risposte in percentuali che variano dal 20% al 60% dei casi, con rare remissioni durature. Per migliorare questi risultati, sono stati usati in questi ultimi anni nuovi farmaci, alte dosi, nuove combinazioni, radioimmunoterapia e, soprattutto, il supporto autologo di cellule staminali emopoietiche. Particolarmente problematico è il trattamento di pazienti intensamente pretrattati, in progressione dopo terapie definite "di salvataggio". In questi pazienti ha fornito interessanti risultati la perfusione toracica con Cisplatino (100 mg/m^2) ed Alkeran (25 mg/m^2). In uno studio di fase I-II (11), 9 pazienti con masse mediastiniche, polmonari e pleuriche furono sottoposti a 18 perfusioni. Sorprendentemente, furono osservate 5 risposte complete e 4 risposte parziali. Quattro dei 5 pazienti con risposta completa ebbero una recidiva; 3 di questi 4 morirono per progressione di malattia intervenuta in media dopo 8 mesi. Un paziente alla ripresa di malattia ricevette un'ulteriore perfusione toracica, cui seguì una risposta parziale mantenuta per 3 mesi. Infine, una paziente manteneva una risposta completa dopo 37 mesi (Figura 1).

Figura 1 Tomografia computerizzata del torace prima (sinistra) e dopo (destra) la perfusione con tecnica *stop-flow*.



La spiegazione di questi risultati va ricercata nei dati di farmacocinetica e biodisponibilità. In una prima fase, il distretto interessato (torace e capo) viene perfuso durante l'occlusione dell'aorta e della vena cava inferiore a livello diaframmatico. L'isolamento del compartimento non è completo con passaggio di fluido bidirezionale; tuttavia, i dati farmacocinetici sul volume di distribuzione e di *clearance* dimostrano che il *leakage* è limitato. I rapporti tra aree sotto la curva del distretto toracico rispetto al resto del corpo dimostrano un'esposizione agli antiblastici 10 volte superiore. Nel distretto toracico, inoltre, si raggiungono concentrazioni massime di farmaco superiori a quelle ottenibili con infusione endovenosa (11,12). Considerando che nel distretto toracico sia l'ossigenazione sia i livelli della pressione media arteriosa sono più alti che in condizioni fisiologiche (1), i farmaci penetrano più facilmente nelle masse tumorali e vengono più rapidamente assorbiti nelle cellule cancerose (11). Al termine del blocco endovascolare aorto-cavale, il volume di distribuzione dei farmaci aumenta significativamente, ma l'uso dell'emofiltrazione fornisce condizioni di biodisponibilità non comparabili con una convenzionale infusione endovenosa. In particolare, i tempi di dimezzamento delle concentrazioni degli antiblastici sono più rapidi e le *clearance* sono maggiori. Tutto questo, oltre ad aumentare significativamente l'esposizione delle masse neoplastiche ai chemioterapici, riduce la biodisponibilità sistemica e la conseguente citotossicità.

Tutti i 9 pazienti dello studio risposero alla perfusione dopo essere risultati refrattari alla chemioterapia sistemica di salvataggio, comprese le alte dosi con autotrapianto di cellule staminali. E' importante sottolineare che 5 pazienti ottennero una risposta completa e che 3 di questi non avevano mai avuto una risposta completa ai precedenti trattamenti. Uno dei 5 pazienti presentò una recidiva dopo 6 mesi, ma ottenne una nuova risposta completa a seguito di un'ulteriore perfusione con Taxolo, Mitoxantrone e Vinorelbina (11).
I risultati clinici e farmacocinetici di questo studio indicano che la perfusione del torace con tecnica *stop-flow* è un approccio terapeutico fattibile, sicuro e ben tollerato, ripetibile ed attivo nella terapia di salvataggio dei linfomi toracici refrattari.

Prospettive future
La perfusione con tecnica *stop-flow* è un'opzione terapeutica riservata a pazienti selezionati, in cui i trattamenti convenzionali hanno fallito o sono controindicati; con queste premesse i risultati ottenuti nelle neoplasie distrettuali sopradescritte vanno giudicati come estremamente incoraggianti.
Le prospettive future sono principalmente legate allo sviluppo delle biotecnologie e della genetica. Le biotecnologie sono utili a ridurre l'invasività delle procedure, a migliorarne la sicurezza ed a permettere approcci multimodali. La genetica mira essenzialmente ad una "personalizzazione" delle terapie, necessaria soprattutto nel settore farmacologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Varrassi G, Guadagni S, Ciccozzi A et al. Hemodynamic variations during thoracic and abdominal stop-flow regional chemotherapy. *Eur J Surg Oncol 2004; 30:377-383*
2. Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet 2005; 366:397-408*
3. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122:788-795*

4. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117:54-63*
5. Vogelzang NJ. Standard therapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer 2005; 50:S23-24*
6. Giaccone G, O'Brian ME, Byrne MJ et al. Phase II trial of ZD0473 as second-line therapy in mesothelioma. *Eur J Cancer 2002; 38:S19-24*
7. Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T et al. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. *J Clin Oncol 2003; 21:349-354*
8. Porta C, Zimatore M, Bonomi L et al. Raltitraxed-oxaliplatin combination chemotherapy is inactive as second-line treatment of malignant pleural mesothelioma patients. *Lung Cancer 2005; 48:429-434*
9. Guadagni S, Clementi M, Valenti M et al. Thoracic stop-flow perfusion in the treatment of refractory malignant pleural mesotelioma: a phase I-II evaluation/trial. *In vivo 2006; 20:715-718*
10. Guadagni S, Aigner KR, Palumbo G et al. Pharmacokinetics of mitomycin C in pelvic stop-flow infusion and hypoxic pelvic perfusion with and without hemofiltration: a pilot study of patients with recurrent unresectable rectal cancer. *J Clin Pharmacol 1998; 38:936-944*
11. Ruscitti C, Guadagni S, Russo F et al. Thoracic stop-flow perfusion for refractory lymphoma: a phase I-II evaluation trial. *In Vivo 2009; 23:447-57*
12. Bengala C, Pazzagli I, Innocenti F. High-dose thiotepa and melphalan with hemopoietic progenitor support following induction therapy with epirubicin-paclitaxel-containing regimens in metastatic breast cancer. *Ann Oncol 2001; 12:69-74*

ACRONIMI

AFP	Alfa Feto Proteina
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BED	Biological Equivalent Dose
B-RAF	V-raf-murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CC	Completezza di Citoriduzione
CCR	Chirurgia Citoriduttiva
CCR-0	Assenza di Malattia Residua Visibile
CCR-1	Malattia Macroscopica Residua Minima
CCR-2	Malattia Residua Bulky
CIIP	Chemio Ipertermia Intra Peritoneale
CIIT	Chemioterapia Ipertermica Intraoperatoria-Toracica
CISH	Chromogenic In Situ Hybridization
CRC	Colo Rectal Cancer
CRPC	Colorectal Peritoneal Carcinomatosis
CRS	Chirurgia Citoriduttiva Secondaria
DC-Beads	Drug Capable Beads
DEB-TACE	Drug Eluting Beads-TACE
DOX	Doxorubicina
DRR	Digitally Reconstructed Radiographies
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBUS	Endobronchial Ultrasound Guided
EC	Epatocarcinoma
ECT	Elettrochemioterapia
EGFR	Epithelial Growth Factor Receptor
EMAP-2	Endothelial-Monocyte Activating Polypeptide-2
EMEA	European Medicines Agency
EOX	Epirubicin Oxaliplatin Xeloda
EPIC	Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy
ERCP	Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreatography
FDG	Fluorodeoxyglucose
FIGO	Federazione Internazionale di Ginecologia ed Ostetricia
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
FLEC	5-FU, Acido Folinico, Epirubicina e Carboplatino
FOLFIRI	Irinotecan, 5-FU, Acido Folico
FOLFOX	Oxaliplatino, 5-FU, LV
FOLFOXIRI	Irinotecan, Oxaliplatino, 5-FU, Acido Folico
5-FU	5-Fluorouracile
FUDR	Fluorodeossiuridina

GDEPT	Gene Directed Enzime Prodrug Therapy
GIST	GastroIntestinal Stromal Tumor
GRP78,94	Glucose-Regulated Proteins 78,94
HAI	Hepatic Arterial Infusion
HIF1α	Hypoxia Inducible Factor 1α
HIFU	High-Intensity Focused Ultrasound
HPF	High Power Field
HRE	Hypoxia Regulatory Element
HSP	Heat Shock Protein
IAP	Inhibitors of Apoptosis Proteins
IGRT	Image Guided Radiation Therapy
IHC	Immunohistochemistry
IHHP	Isolated Hypossic Hepatic Perfusion
IHP	Isolated Hepatic Perfusion
IIA	Infusione Isolata di Arto
IMIG	International Mesothelioma Interest Group
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
IP	Intra-Peritoneale
K-ras	V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma oncogene homolog
LAMN	Low-grade Appendiceal Mucinous Neoplasm
LINAC	Linear accelerator
LITT	Laser Interstitial Thermoablation Therapy
LPS	Lipopolysaccharide
LTS	Liposomi termosensibili
LV	Leucovorin
MACA	Mucinous Adeno Carcinomas
mCRC	metastatic Colon Rectal Cancer
MDR	Multi-Drug Resistance proteins
MEK	Mitogen-activated protein kinase
MoAb	Monoclonal Antibodies
MP	Mesotelioma Peritoneale
MPM	Mesotelioma Pleurico Maligno
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MT	Microwave Thermoablation
NADPH	Nicotinammide Adenine Dinucleotide Phosphate
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
PCI	Peritoneal Cancer Index
PCR	Polymerase Chaine Reaction
PD	Pleurectomia e Decorticazione
PDGFRB	Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta polypeptide

PEI	Percutaneous Ethanol Injection
PET	Positron Emission Tomography
PI	Predictive Index
PIA	Perfusione Isolata di Arto
PMP	Pseudomixoma Peritonei
PPE	Pleuropneumonectomia extrapleurica estesa
PSS	Pre-Surgery Score
PTC	Percutaneous Transhepatic Cholangiography
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RF	Radiofrequenza
RM	Risonanza Magnetica
RTK	Receptor Tyrosine Kinase
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy
SIRT	Selective Internal Radiation Therapy
SISH	Silver In Situ Hybridization
SITILO	Società Italiana di Terapie Integrate Loco-regionali in Oncologia
SRS	Stereotactic Radiosurgery
SRT	Stereotactic Radiotherapy
TACE	Trans-Arterial Chemoembolization
TAE	Trans-Arterial Embolization
TBNA	Transbronchial Needle Aspiration
TC	Tomografia Computerizzata
TK	Tyrosine Kinase
TNF	Tumor Necrosis Factor
VLS	Videolaparoscopia
WT	Wild Type